editora unesp DIGITAL

José Maurício Sforcin
e outros

Apiterapia

Medicamentos das abelhas e possíveis tratamentos

Apiterapia

Direitos de publicação reservados à:
Fundação Editora da Unesp (FEU)
Praça da Sé, 108
01001-900 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 3242-7171
Fax: (0xx11) 3242-7172
www.editoraunesp.com.br
www.livrariaunesp.com.br
atendimento.editora@unesp.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
de acordo com ISBD
Elaborado por Vagner Rodolfo da Silva – CRB-8/9410

A642 Apiterapia: medicamentos das abelhas e possíveis tratamentos / José Maurício Sforcin... [et al.]. – São Paulo : Editora Unesp Digital, 2022.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-65-5714-297-4 (eBook)

1. Apiterapia. 2. Medicamentos das abelhas. I. Sforcin, José Maurício. II. Weis, Wilson Antonio. III. Ripari, Nicolas. IV. Conte, Fernanda Lopes. V. Honorio, Mariana da Silva. VI. Sartori, Arthur Alves. VII. Santiago, Karina Basso. VIII. Título

CDD 638.1
2022-1999 CDU 638.12

Índice para catálogo sistemático:
1. Apiterapia 638.1
2. Apiterapia 638.12

Este livro é publicado pelo Programa de Publicações Digitais da Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

Editora afiliada:

Sumário

Considerações iniciais

Este livro foi concebido com a finalidade de apresentar para a população em geral a *apiterapia* e pesquisas recentes sobre os produtos derivados das abelhas.

Embora o mel seja o produto mais conhecido, há vários outros derivados da produção da colmeia, como própolis, geleia real, pólen, pão de abelha, veneno, cera, apilarnil, e todos apresentam muitos constituintes bioativos. Os produtos apícolas têm sido empregados por séculos por diversos povos e civilizações no tratamento de enfermidades. Atualmente, seu consumo vem aumentando, seja na forma de suplementos para prevenção ou tratamento de doenças, seja na forma de nutracêuticos (Pasupuleti et al., 2017; Al Naggar et al., 2021). Além disso, também podem ser incluídos na alimentação, em produtos de higiene bucal e em cosméticos pela indústria farmacêutica (Berretta et al., 2020).

As pesquisas sobre a atividade farmacológica dos produtos apícolas se expandiram nas últimas décadas, com consequente crescimento do interesse pela apiterapia (Lee et al., 2005; Fratellone, 2015; Bogdanov, 2020; Doko; Salaric; Bazdarik, 2020). Experimentos realizados *in vitro* e *in vivo*, bem como ensaios clínicos, demonstram que

esses produtos podem ser indicados para tratamento de várias enfermidades ou associados a tratamentos convencionais, para manutenção da saúde e homeostase do organismo (Kwon et al., 2001; Zhu; Wongsiri, 2008; White; Nezvesky, 2009; Jull et al., 2015; Tasca et al., [s.d.]).

Atualmente, em vários países, a apiterapia faz parte da medicina complementar ou integrativa, composta por um conjunto de práticas, abordagens e tratamentos não convencionais utilizados conjuntamente ou não com a medicina convencional, valorizando a importância da relação entre paciente e profissional de saúde. São exemplos dessa prática a medicina tradicional chinesa, o uso de produtos naturais, as plantas medicinais e fitoterápicos, a homeopatia, as técnicas de relaxamento terapêutico envolvendo mente e corpo, bem como outros métodos alternativos, entre eles a apiterapia. Independentemente de sua comprovação científica, a medicina complementar tem promovido benefícios para a saúde humana, conforme relatam vários trabalhos realizados com pacientes portadores de diabetes, câncer, cálculo renal ou outras doenças (Fattaheian-Dehkordi et al., 2021; Joshi et al., 2021; Liu et al., 2021).

A apiterapia se refere ao tratamento com abelhas ou com produtos derivados delas para prevenção ou tratamento de diversas enfermidades, visando controlar sua progressão. A apiterapia tem sido empregada em vários países, e o Brasil tem se destacado não apenas pela diversidade de matéria-prima produzida por abelhas, como também pelas pesquisas sobre produtos apícolas. Şenel e Demir (2018) realizaram um estudo bibliométrico entre 1980 e 2016 sobre a apiterapia na medicina complementar e verificaram que o Brasil ocupou o primeiro lugar no número de publicações de artigos científicos sobre o tema.

Visando estabelecer uma ponte entre criadores de abelhas (apicultores), profissionais que aplicam a apiterapia

(apiterapeutas) e pesquisas sobre apicultura, este livro apresenta informações sobre os produtos apícolas, seu uso pelas abelhas e pelo homem e as evidências científicas de sua aplicação na apiterapia.

Nesse sentido, os autores buscam abrir perspectivas de trabalho neste campo de pesquisa, associando conhecimento tradicional a dados científicos, com o cuidado de apresentar as informações de maneira simples, para alcançar não apenas a comunidade acadêmica, mas também leigos e consumidores de produtos apícolas, interessados em informações que comprovem sua eficiência.

1
Qual a importância dos produtos apícolas para as abelhas?

Antes de apresentar e discutir os benefícios da apiterapia, é relevante entender a importância dos produtos apícolas para as abelhas e para a colmeia. Cera, veneno e geleia real são sintetizados pelas glândulas das abelhas, mas própolis, mel, pólen de abelha e pão de abelha resultam da modificação realizada pelas abelhas de substâncias coletadas de plantas (Al Naggar et al., 2021).

As flores fornecem para as abelhas não somente o néctar e o pólen, mas também uma diversa gama de bactérias e fungos para a microbiota desses insetos. Essas comunidades de micro-organismos contribuem de maneira significativa para a saúde das abelhas e, por extensão, dos seres humanos (Engel; Martison; Moran, 2012; Vannette, 2020), pois são essenciais para os processos do ecossistema que controlam o ciclo de nutrientes, tanto em escala ambiental quanto em relação ao organismo hospedeiro (Donkersley et al., 2018).

A cera é produzida a partir das glândulas ceríferas localizadas no abdome da abelha e contém principalmente ésteres de ácidos graxos e álcoois, além de pequenas quantidades de hidrocarbonetos e de outras substâncias

(Bogdanov, 2004). A produção de cera atinge seu ponto máximo na fase de crescimento da colônia e é empregada na construção dos favos da colmeia, que se destinam não apenas ao armazenamento de mel, pólen e geleia real, mas também à postura de ovos e ao desenvolvimento de abelhas jovens (Eshete; Eshetie, 2018).

A geleia real é produzida pelas abelhas operárias por meio das glândulas hipofaríngea e mandibular. Trata-se de uma substância viscosa, com coloração esbranquiçada-amarelada e sabor ácido. Sua composição é complexa e inclui proteínas, ácidos graxos, açúcares e minerais (Simúth, 2001). É utilizada por curto período de tempo na alimentação de larvas, mas por toda a vida na dieta da rainha (Campos; Olena; Anjos, 2016).

Para sua proteção, as abelhas produzem veneno, liberado pelo ferrão. Esse dispositivo de inoculação evoluiu a partir do aparelho de postura e apenas as fêmeas são capazes de ferroar. O veneno de abelha é uma substância complexa produzida pela glândula localizada na cavidade abdominal (Ali, 2012) e usada contra predadores.

Além do veneno, as abelhas produzem a própolis, que também está envolvida na proteção contra a ação de micro-organismos na colmeia. As abelhas coletam substâncias secretadas por plantas, como exsudatos e resinas, e misturam esse material com secreções salivares e cera, dando origem à própolis. Ela é aplicada nas paredes internas da colmeia para reduzir a entrada, esterilizar o ambiente, cobrir fissuras ou aberturas e fortalecer as bordas finas dos favos. Também é utilizada para embalsamar invasores mortos que as abelhas não conseguem remover da colmeia. Portanto, a própolis é um material de construção e um agente protetor, desempenhando papel importante na imunidade social das abelhas (Bankova et al., 2016; Goblirsch et al., 2020).

O mel é obtido a partir do néctar floral ou de secreções de plantas, que são coletados e transformados pelas abelhas. É depositado, desidratado e armazenado no favo para amadurecer. Trata-se de uma das principais fontes de energia das abelhas, composto sobretudo por carboidratos e outras substâncias, como ácidos orgânicos, proteínas, minerais e vitaminas (Jones, 2009; Quicazán; Zuluaga, 2016). O conhecimento sobre a composição do mel, de acordo com a região geográfica e a vegetação onde foi produzido, garante sua autenticidade e agrega valor ao produto (Quicazán; Zuluaga, 2016).

O pólen, por sua vez, é a principal fonte de proteínas para as abelhas. Ele é produzido a partir da aglutinação do pólen de flores coletado pelas abelhas operárias com néctar e substâncias salivares, e depositado no interior da colmeia. Além de proteínas, é uma fonte nutricional de lipídios, vitaminas, minerais e carboidratos (Serra Bonvehí; Jordá, 1997; Campos et al., 2016). As abelhas também produzem um produto à base de pólen que, após coleta e armazenamento, é transformado em "pão de abelha" por micro-organismos por meio da fermentação de ácido lático (Del Risco-Ríos et al., 2012; Anderson et al., 2014).

O apilarnil é outro produto apícola, obtido a partir das larvas do zangão, com consistência leitosa, cor cinzenta-amarelada e sabor amargo. Além de diversos nutrientes, apresenta hormônios em sua composição, especialmente testosterona e progesterona e, por isso, é indicado nos tratamentos de regularização hormonal (Sawczuk; Karpinska; Miltyk, 2019).

2
Um breve histórico da apiterapia no Brasil e no mundo

A história evolutiva dos insetos mostra que as abelhas existem há milhões de anos, enquanto a existência do homem representa apenas uma fração minúscula desse espaço de tempo (Crane, 2015). O gênero *Apis* compreende várias espécies e subespécies, que vivem em colônias denominadas "colmeias", com grande número de indivíduos. A relação entre homens e abelhas remonta aos primeiros dias de nossos ancestrais, e essa interação deve ter ocorrido antes mesmo do surgimento do *Homo sapiens* (Boesch; Head; Robbins, 2009). Documentos etnográficos e arte rupestre demonstraram que primatas não humanos utilizavam ferramentas para acessar colmeias (Crittenden, 2011). De fato, a história das abelhas e seus produtos se encontra registrada em escavações arqueológicas, pinturas rupestres, hieróglifos e templos (Zhu; Wongsiri, 2008; Crittenden, 2011).

A apicultura começou quando humanos começaram a criar suas próprias abelhas em cavidades artificiais nas quais elas podiam viver e produzir. Mel, pólen e larvas de abelhas faziam parte da dieta dos primeiros membros do gênero *Homo* (Crittenden, 2011). Homens primitivos

aprenderam a procurar colmeias e foram certamente os primeiros a empregar a apiterapia em picadas de abelhas. O mel é usado há milhares de anos, como se observa em vários textos religiosos, incluindo os Vedas, o Alcorão e a Bíblia (Ali, 2012). Nos últimos anos, tem ganhado destaque por ser um produto natural com propriedades nutricionais e terapêuticas (Cucu et al., 2021).

A apiterapia foi explorada empiricamente na China e no Egito antigo para tratamento de feridas, doenças e dores. Romanos e gregos também utilizavam produtos apícolas para fins medicinais. Ela é tradicionalmente reconhecida em muitos países, como Romênia, Lituânia, Eslovênia, Bulgária, Alemanha, Suíça e Nigéria (Ayansola; Davies, 2012; Trumbeckaite et al., 2015).

O desenvolvimento científico e tecnológico não é acessível a todas as populações do planeta e, consequentemente, o alcance à medicina tradicional é restrito. Por sua vez, a apiterapia apresenta uma abordagem acessível e eficaz de cuidados com a saúde a partir de produtos derivados das abelhas, uma vez que uma colônia de abelhas é uma "fábrica farmacêutica" (Zhu; Wongsiri, 2008), como pretendemos apresentar neste livro.

A apiterapia é um ramo da medicina baseado no conhecimento tradicional transmitido por algumas civilizações e complementar à alopatia. Sua abordagem sobre a cura, entretanto, é basicamente integrativa (Habryka; Kruczek; Drygaś, 2016) e tem como objetivo a restauração do equilíbrio das funções corporais (homeostase). Para isso, emprega produtos derivados das abelhas isoladamente (apimedicina) ou combinados com plantas medicinais e seus derivados (apifarmacopeia), bem como segue protocolos clínicos que incorporem o uso dessas duas perspectivas (Gupta; Stângaciu, 2014). A apiterapia pode, por exemplo, ser utilizada para tratamento da inflamação subclínica crônica, de difícil diagnóstico inicial, com o uso de veneno de

abelha, que possui em sua composição um poderoso anti-inflamatório natural, a melitina (Lee; Bae, 2016).

A apiterapia tem sido aplicada para tratar várias doenças (artrite, infecções, esclerose múltipla etc.) e seus sintomas, bem como dor, lesões, feridas e queimaduras; no entanto, o tratamento requer paciência e perseverança e deve ser adaptado a cada indivíduo, por causa de diferentes reações biológicas de cada pessoa (Habryka; Kruczek; Drygaś, 2016).

Hellner et al. (2008) relataram o uso da apiterapia entre apicultores alemães, descrevendo as diretrizes propostas por Stefan Stângaciu, importante referência da área. De acordo com essas recomendações, é importante verificar inicialmente possíveis alergias aos produtos das abelhas. Pequenas doses podem ser utilizadas para tratar alergias aos produtos derivados de abelhas (como pólen, veneno e mel). A dosagem deve ser aumentada gradualmente e estabelecida com precisão de acordo com idade, peso, condição física e tempo de aplicação. Diferentes veículos podem ser usados para atingir a área afetada, como líquidos (chá, água, sucos), cremes, pomadas, supositórios, injeções e inalação. A duração do tratamento pode variar de acordo com o biorritmo e a doença do paciente. O tratamento prescrito deve ser, portanto, personalizado, especialmente para tratar doenças crônicas. Supõe-se que os produtos de abelhas apresentam efeito sinérgico com um estilo de vida saudável. Além disso, nem todas as pessoas reagem de forma semelhante aos tratamentos, sendo recomendada uma abordagem gradual (ibidem).

No Brasil, a apiterapia é uma prática em expansão e, a partir de março de 2018, passou a fazer parte do rol da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), criada pelo Ministério da Saúde para estimular mecanismos naturais de prevenção de doenças e promover a saúde por meio de práticas eficazes e seguras,

com o objetivo de integrar o ser humano ao meio ambiente e à sociedade a partir de uma abordagem holística (Brasil, 2021). Essa política busca monitorar as práticas médicas complementares ou alternativas e implementá-las na rede de saúde pública do Brasil.

Em 2006, quando foi criada, a PNPIC disponibilizava pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas cinco procedimentos. Em 2017, foram incorporadas mais quatorze atividades (Bassette, 2018). Segundo dados obtidos em 2019, a PNPIC esteve disponível em 17.335 serviços da Rede de Atenção à Saúde prestados em 4.297 municípios (Brasil, 2020a).

Além da apiterapia, passaram a integrar a lista do SUS a acupuntura, a medicina antroposófica, a aromaterapia, a terapia com florais, a ozonioterapia, a cromoterapia, a constelação familiar, a hipnoterapia, a imposição de mãos, a bioenergética, a geoterapia.

A apiterapia e outras terapias complementares não eram reconhecidas pelo Conselho Federal de Medicina, por não apresentarem estudos padronizados quanto aos seus benefícios e riscos. Houve resistência da sociedade biomédica e disputas de interesse no processo de institucionalização das terapias alternativas no Brasil. Apesar do avanço na disseminação dessas práticas, as ações da gestão federal não foram acompanhadas de mudanças significativas na formação dos profissionais da área médica e na prática hegemônica em saúde (Silva, G. K. F. et al., 2020).

O apiterapeuta é o indíviduo capacitado e certificado por curso idôneo para a prática profissional, mas não é necessária qualificação acadêmica na área da saúde, pois se trata de um curso livre e não reconhecido pelo Ministério da Educação. Entretanto, o paciente a ser submetido à apiterapia deve receber informações claras e completas sobre a prática e assinar um termo de livre consentimento para se submeter ao tratamento apiterapêutico (Henrique, 2019).

É importante estar atento às possibilidades de formação existentes em nível nacional. A Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (SMS-SP) oferece residência multiprofissional em Atenção Básica / Saúde da Família e Comunidade pelo Programa Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PRMPICS), homologada pelo Programa Nacional de Bolsas para Residência Multiprofissional em Saúde (Portaria MS n.379, de 24 de dezembro de 2015).

Esta residência multiprofissional tem duração de dois anos e vagas para profissionais graduados em Ciências Biológicas, Educação Física, Enfermagem, Farmácia e Bioquímica, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Nutrição, Psicologia, Serviço Social e Terapia Ocupacional. O objetivo é ampliar as ações de promoção da saúde, prevenir e tratar doenças, melhor acolher os usuários e contribuir para a política de humanização dos serviços, utilizando recursos sustentáveis e incluindo as seguintes modalidades e recursos terapêuticos: medicina tradicional chinesa (acupuntura), medicina antroposófica, homeopatia, medicina ayurveda, plantas medicinais (fitoterapia), termalismo social e crenoterapia, osteopatia, quiropraxia, musicoterapia, arteterapia, terapia comunitária integrativa, naturopatia, reiki, shantala, yoga, dança circular, meditação e outras práticas reconhecidas pela PNPIC.[1]

Recentemente, no estado de Santa Catarina, foi recomendado aos profissionais da área da saúde a aplicação de tratamentos integrativos e complementares (incluindo a apiterapia) em pacientes com Covid-19,

---

1 Para mais informações, consultar as Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Disponível em: https://aps.saude.gov.br/ape/pics/praticasintegrativas. Acesso em: 28 jul. 2022.

como intervenção complementar, individualizada e moderada (Brasil, 2020b).

A apiterapia tem sido considerada uma prática benéfica, pois os produtos das abelhas fornecem nutrientes e substâncias ativas que restauram a saúde e a energia vital. Em geral, apicultores não se consideram apiterapeutas, embora a maioria deles tenha relatado benefícios ao utilizar produtos apícolas (Hellner et al., 2008).

Dependendo da fonte, a composição química dos produtos derivados de abelhas pode variar e, consequentemente, suas ações terapêuticas (Chen et al., 2000; Aljaghwani et al., 2021). A qualidade desses produtos é influenciada por fatores como solo, fontes botânicas, clima, métodos de colheita e armazenamento. Por isso, para não expor o paciente aos riscos de contaminação e otimizar os resultados, é importante definir as condições em que os produtos apícolas são obtidos.

O uso de produtos derivados de abelhas provavelmente começou empiricamente e com resultados interessantes. Esse conhecimento prático é muito importante e útil, mas é necessária pesquisa científica para comprovar sua eficiência. Nesse sentido, ao elaborarmos este livro, algumas questões importantes foram levantadas sobre a apiterapia:

1. Como são estabelecidos os parâmetros para utilização dos produtos de abelhas, no que diz respeito à origem, quantidade ou concentração, tipo de extração ou preparação e outras questões práticas?
2. Com o avanço da pesquisa nas últimas décadas, esse conhecimento científico tem sido aplicado por apiterapeutas?
3. Como apiterapeutas padronizam o uso e as aplicações de produtos apícolas?
4. Pode haver efeitos adversos ou interação entre produtos derivados das abelhas e outros medicamentos?

Por essas razões, é necessário estabelecer melhor comunicação entre apicultores, apiterapeutas, pesquisadores, nutricionistas, médicos, vendedores e consumidores de produtos apícolas.

3
Pesquisas, indicações e aplicações na apiterapia

Mel: o produto apícola mais conhecido (a doce terapia)

O mel é um produto viscoso e aromático, com composição variável dependente de sua origem botânica. De modo geral, é composto por açúcares (frutose, glicose, sacarose, maltose, isomaltose, maltulose, trealose, maltotriose, melezitose), água e enzimas (invertase, α-amilase e β-amilase, glicose oxidase, catalase). Proteínas e aminoácidos são encontrados em pequenas quantidades, além de vitaminas (principalmente B e C), alguns minerais (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn e Zn), grãos de pólen e outros componentes. Algumas características como coloração, aroma e sabor dependem de fontes florais, regiões geográficas, fatores sazonais ou climáticos e subespécies de abelhas envolvidas na produção do mel. Também é afetado pelas condições de manuseio e armazenamento (Silva et al., 2016; Almeida-Muradian et al., 2020).

Vários povos utilizaram empiricamente o mel como medicamento para tratar doenças. Posteriormente, estudos demonstraram seu valor nutricional e terapêutico,

com propriedades antioxidante, antimicrobiana, antiparasitária, anti-inflamatória, antitumoral, protetiva do sistema cardiovascular e, principalmente, cicatrizante (Khan; Naz; Abudabos, 2017).

Uma das propriedades mais exploradas para fins medicinais é a ação antioxidante (Dżugan et al., 2018) promovida pela atividade de compostos polifenólicos (ácidos fenólicos e flavonoides), vitamina C e enzimas (catalase, peroxidase). Os compostos polifenólicos do mel também podem atuar como agente anti-inflamatório e antitumoral (Ranneh et al., 2019; Waheed et al., 2019; Biluca et al., 2020).

O potencial antibacteriano está intimamente ligado ao baixo teor de água do mel e à presença de glicose oxidase, que converte a glicose em gluconolactona e em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), evitando o crescimento bacteriano e destruindo micro-organismos como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) isolado de feridas infectadas (Mama; Teshome; Detamo, 2019).

O mel tem sido indicado isoladamente ou combinado com outros produtos apícolas, como pólen e própolis. El-Guendouz et al. (2017) analisaram os efeitos da administração de mel de *Capparis spinosa* e própolis em ratos por 21 dias e verificaram que essa combinação exerceu ação diurética.

Ensaios clínicos também revelaram os benefícios do mel na cicatrização de feridas. Moghazy et al. (2010) investigaram o potencial do mel como tratamento tópico para úlcera de pé diabético (UPD). Indivíduos diabéticos com feridas infectadas nos pés receberam curativos contendo mel por três meses, e os resultados apontaram a cicatrização de úlceras leves, mas não de úlceras com osso exposto e vascularização insuficiente.

Nijhuis et al. (2012) compararam o efeito clínico de dois tratamentos tópicos de pacientes com intertrigo simétrico em grandes dobras cutâneas: uma terapia

padrão com pomada de óxido de zinco e outra com creme à base de mel. Ambos os tratamentos foram eficazes; no entanto, os pacientes tratados com mel relataram menos queixas de coceira.

Imran, Hussain e Baig (2015) avaliaram o efeito de curativo impregnado com mel de Beri em UPD. O grupo tratado com mel apresentou cicatrização mais eficiente (75,97% em uma média de 18 dias) em comparação com o grupo controle tratado com solução salina (57,39% em uma média de 29 dias).

Malhotra et al. (2017) realizaram um estudo randomizado para avaliar o papel do mel de Manuka em feridas cirúrgicas nas pálpebras de pacientes por quatro meses. Os pacientes relataram que as cicatrizes tratadas com mel apresentaram menor rigidez e dor do que os do grupo controle. Além disso, aqueles tratados com mel de Manuka exibiram menor tendência para distorção da pele e a cicatriz foi menos palpável.

Swellam et al. (2003) investigaram os efeitos do mel contra o câncer de bexiga *in vitro* e *in vivo* e constataram que o mel reduziu a proliferação das linhagens celulares T24 e MBT-2 *in vitro*. Além disso, tanto o mel injetado intralesional ou por via oral inibiu o crescimento do tumor em camundongos. Fakhr-Movahed, Mirmohammadkhani e Ramezani (2018) realizaram um ensaio clínico com pacientes hospitalizados com síndrome coronariana aguda no Irã e verificaram que a mistura de leite e mel ingerida duas vezes ao dia por três dias melhorou a qualidade do sono deles.

Yousaf et al. (2019) determinaram a atividade antibacteriana do mel de Beri do Paquistão em pacientes com feridas infectadas em comparação com a sulfadiazina de prata. O mel melhorou a cicatrização de feridas, diminuiu a carga bacteriana e reduziu comprimento, largura e profundidade das feridas dos pacientes.

Além do efeito cicatrizante efetivo, o mel também apresenta ação antimicrobiana, promovendo efeitos positivos em doenças infecciosas, como a mucosite. A mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais preocupantes do tratamento do câncer de cabeça e pescoço com radioterapia. Jayalekshmi, Lakshmi e Mukerji (2016) analisaram o efeito do mel (15 ml) na mucosite oral em pacientes após radioterapia. Uma diferença significativa no grau de mucosite oral foi observada entre o grupo experimental e de controle após quatro a seis semanas: 64,28% do grupo controle desenvolveu mucosite oral grau III, contra 7,14% no grupo tratado com mel.

Charalambous et al. (2018) demonstraram a eficiência de um enxágue com mel de tomilho para controlar a mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Avaliações semanais foram realizadas durante sete semanas e repetidas seis meses depois, revelando que o mel exerceu efeitos benéficos na mucosite oral e na qualidade de vida dos pacientes.

Ramasamy et al. (2019) avaliaram participantes com idade entre 18 e 65 anos com câncer de cabeça e pescoço, completando quimioterapia e/ou radioterapia na Malásia e recebendo 20 mg de mel Tualang diariamente por oito semanas. O mel diminuiu o cansaço e melhorou a qualidade de vida dos pacientes.

O mel também exerce proteção cardiovascular atuando como antioxidante e reduzindo o estresse oxidativo por meio de polifenóis, os quais melhoram a função endotelial, inibem a agregação plaquetária e reduzem as respostas inflamatórias e a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Hossen et al., 2017).

Kas'ianenko, Komisarenko e Dubtsova (2011) avaliaram a eficácia do tratamento de pacientes com dislipidemia aterogênica aplicando produtos apícolas (mel, pólen e pão de abelha). O mel em combinação com o pólen

reduziu a taxa de colesterol total em 18,3% e o de LDL em 23,9%.

Rasad et al. (2018) realizaram ensaio clínico para investigar o efeito do consumo de mel comparado ao de sacarose no perfil lipídico de indivíduos jovens saudáveis. O grupo tratado recebeu 70 gramas de mel por dia, e o segundo grupo, 70 gramas diária de sacarose. A glicemia em jejum, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica basal não diferiram entre os grupos, mas o consumo de mel diminuiu o colesterol total, os triglicerídeos (TG) e o LDL, além de aumentar a lipoproteína de alta densidade (HDL); por sua vez, a ingestão de sacarose aumentou o colesterol total, os TG e o LDL e diminuiu o HDL.

Ab Wahab et al. (2018) compararam os efeitos a longo prazo do consumo diário de 20 gramas de mel Tualang e a mesma dosagem de coquetel de mel (mistura de mel, pão de abelha e geleia real) em marcadores cardiovasculares e medidas antropométricas de mulheres na pós-menopausa. Após doze meses, houve diminuição significativa na pressão arterial diastólica e redução na glicemia em jejum no grupo tratado com mel em comparação com o coquetel de mel.

Tomadas em conjunto, todas essas pesquisas revelam o potencial terapêutico do mel e os benefícios encontrados nos tratamentos que fazem uso dele.

***

As abelhas utilizam as propriedades medicinais das plantas para produzir mel. Por isso, a identificação de um determinado mel está intimamente relacionada à sua origem botânica (Stângaciu et al., 2015). Na apiterapia, além de fonte nutricional, o mel tem sido empregado no tratamento de doenças oculares, hemorroidas, eczema, infecção de garganta, tosse, asma brônquica, tuberculose,

hepatite, tontura, fadiga, constipação, infestação por vermes, doenças gastrointestinais, cicatrização de úlceras e feridas. A literatura científica relatou os efeitos positivos do mel também no tratamento de doenças respiratórias, gastrointestinais, cardiovasculares e neurológicas, de diabetes *mellitus* e de câncer (Fratellone, 2015; Samarghandian; Farkhondeh; Samini, 2017).

Por ser uma solução supersaturada, o mel também tem sido indicado em apiterapia para o tratamento de feridas crônicas. Sua ação anti-inflamatória promove a reepitelização dos tecidos, acelerando a cicatrização e o alívio da dor. Ainda pode atuar como substrato para bactérias probióticas e apresenta benefícios para a modulação da microbiota intestinal (Mohan et al., 2017). O mel tem sido utilizado também em cosméticos, como hidratantes de pele, condicionadores de cabelo e creme para o tratamento de espinhas (Ediriweera; Premarathna, 2012).

Própolis: o produto apícola mais estudado

A própolis é um produto resinoso elaborado pelas abelhas a partir de diferentes partes das plantas, incluindo botões florais e tronco de árvores, aos quais adicionam secreções salivares e cera. A palavra tem origem grega e significa "defesa da cidade", ou seja, as abelhas a utilizam para proteger a colmeia, vedando frestas e controlando, assim, variações de temperatura, entrada de água e invasores (Burdock, 1998).

A própolis apresenta diversas atividades biológicas, que podem variar de acordo com sua composição química (Sforcin, 2016), que é extremamente complexa, e dependem da localização geográfica e das fontes botânicas presentes no local onde a própolis foi produzida (Bankova et al., 2016). Muitas espécies botânicas foram

descritas como fontes para produção de própolis, entre elas o choupo, a bétula, a palmeira, o pinheiro, o amieiro, o salgueiro, o "alecrim-do-campo" e o "rabo-de-bugio" (Toreti et al., 2013). Sua composição pode incluir aldeídos aromáticos, álcoois, aminoácidos, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos, lignanas, ácidos graxos, vitaminas e minerais (Braakhuis, 2019).

O uso da própolis na medicina popular remonta a tempos antigos e se mantém até os dias atuais. Na Antiguidade, os egípcios a usavam para embalsamar cadáveres e prevenir a putrefação. Os povos grego e romano empregavam a própolis como desinfetante bucal, pela propriedade antisséptica, e no tratamento de feridas, pela ação cicatrizante. Os incas a utilizavam como agente antipirético, e os persas, para tratar eczema, mialgia e reumatismo (Silva-Carvalho; Baltazar; Almeida-Aguiar, 2015).

Atualmente, a própolis é comercializada na forma de extratos, cápsulas e enxaguantes bucais e tem sido utilizada para o tratamento de resfriado, gripe, problemas dermatológicos (feridas, queimaduras, acne, dermatite) e como enxaguante bucal para prevenção de cáries ou tratamento de gengivite e estomatite. Além desses empregos, é utilizada também na área de cosméticos e alimentos (Fokt et al., 2010).

Estudos realizados em laboratório com cultura de células revelaram ampla variedade de atividades da própolis, como antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e imunomoduladora (Santiago et al., 2016; Sforcin, 2016; Conte et al., 2021a). Recentemente, foi relatado seu potencial para o tratamento auxiliar da Covid-19, incluindo possíveis mecanismos de ação e perspectivas para sua aplicação (Berretta et al., 2020; Ripari et al., 2021; Silveira et al., 2021).

Estudos realizados com animais revelaram abundância de propriedades da própolis, incluindo ações

antipsoriática (Ledón et al., 1997), anti-hipertensiva (Mishima et al., 2005b), imunomoduladora (Sforcin; Orsi; Bankova, 2005; Orsatti et al., 2010), analgésica (Paulino et al., 2006), hepatoprotetora (Bhadauria; Nirala; Shukla, 2008), antidiabética (El-Sayed et al., 2009), anti-inflamatória (Butnariu; Giuchici, 2011), antitumoral (Badr et al., 2011), antinefrotóxica (Garoui et al., 2012), antialérgica (Yasar et al., 2016), antioxidante (Bazmandegan et al., 2017), cicatrizante de feridas e para tratamento para queimaduras (Balata et al., 2018), entre outras ações.

A própolis também foi estudada em diferentes modelos de doenças ou alterações biológicas, com resultados promissores para asma (Sy et al., 2006), resistência à insulina (Zamami et al., 2007), úlcera gástrica crônica (Belostotskiĭ et al., 2009), lesão do nervo ciático (Barbosa et al., 2016), lesão pulmonar (Saddiq; Mohamed, 2016), colite (Wang et al., 2018), periodontite apical crônica (Yuanita; Kunarti; Zubaidah, 2019), lesão ovariana (Geyikoglu et al., 2019) e lesão cerebral (Abdel-Rahman et al., 2020).

Considerando essas diversas propriedades da própolis, pesquisadores começaram a realizar ensaios clínicos para avaliação da própolis como alternativa para o tratamento ou a prevenção de doenças, como veremos a seguir.

Própolis na área odontológica

Alguns pesquisadores observaram a ação da própolis contra a hipersensibilidade dentária (Mahmoud; Almas; Dahlan, 1999; Askari; Yazdani, 2019). Santos et al. (2008) analisaram um gel contendo própolis de origem brasileira em pacientes com estomatite protética, verificando que todos os pacientes apresentaram remissão clínica completa do edema e eritema palatino. Samet et al. (2007)

investigaram a recorrência de estomatite aftosa em pacientes utilizando própolis (500 mg/dia) por seis meses, indicando que a própolis reduziu a ocorrência de estomatite aftosa e melhorou a qualidade de vida dos pacientes.

A própolis brasileira também foi avaliada na formulação de creme e gel dental. Morawiec et al. (2013) analisaram pacientes que receberam reabilitação oral implantossuportada: alguns usaram creme dental à base de própolis, outros, placebo. O creme dental foi aplicado duas vezes ao dia, por pelo menos dois minutos, sem outros procedimentos de higiene bucal, e os indivíduos foram acompanhados por oito semanas. A própolis melhorou a saúde bucal: diminuiu o índice de placa proximal e promoveu alterações quantitativas nas bactérias bucais. Morawiec et al. (2015) avaliaram o gel à base de própolis durante procedimento pós-operatório, incluindo a extração do terceiro molar e instalação de implante endósseo curto. Os pacientes foram acompanhados por cinco a seis semanas e verificou-se que a própolis reduziu a quantidade das bactérias *Neisseria* spp. e *Bifidobacterium* spp., além de eliminar outras: *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Veillonella parvula*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus*. Assim, esses estudos sugerem que a própolis pode ser utilizada como alternativa natural ou acrescentada a outros tratamentos de indivíduos com alto risco de problemas periodontais associados a implantes e no pós-operatório de procedimentos de cirurgia oral.

Santiago et al. (2018) avaliaram um enxaguatório bucal com própolis e o compararam à ação da clorexidina (CHX) no controle da placa dentária. Foi realizada avaliação da saúde bucal de voluntários, seguida da remoção das placas dentais e prescrição do enxaguatório bucal. Os indivíduos foram divididos em quatro grupos: 1) enxaguatório com água destilada estéril (placebo); 2) enxaguatório contendo

própolis 2,6%; 3) enxaguatório com CHX 0,12%; 4) enxaguatório com CHX 0,06% + própolis 1,3%. Foi realizado um estudo conhecido como "duplo-cego", em que nem voluntários nem o dentista sabiam qual enxaguatório estava sendo ministrado, evitando, assim, possíveis influências subjetivas no resultado. Os enxágues foram realizados diariamente por um minuto após a última escovação dentária, durante quatorze noites consecutivas. Indivíduos que usaram própolis em combinação ou não com CHX apresentaram índice de higiene semelhante ao da CHX. Além disso, este produto exerceu ação antibacteriana *in vitro*, sendo eficaz no controle dos agentes causadores da cárie.

Nakao et al. (2020) investigaram o efeito da administração tópica de própolis em pacientes com periodontite crônica moderada a grave. Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, com indivíduos divididos nos seguintes tratamentos em forma de pomada (com duração de três meses): 1) placebo; 2) própolis; 3) folha de curry; 4) cloridrato de minociclina 2%. O grupo tratado com própolis apresentou melhora de parâmetros clínicos relacionados a periodontite (profundidade de sondagem e nível de inserção clínica) e uma tendência de redução da carga da bactéria *Porphyromonas gingivalis* no fluido gengival crevicular, indicando que a própolis pode ser uma alternativa terapêutica.

A própolis também se mostrou eficaz no tratamento odontológico infantil. Neto et al. (2020) analisaram crianças sem histórico de cárie, utilizando um verniz de própolis brasileiro a 1%, 2,5%, 5% ou 10% de concentração. Observou-se redução de *Streptococcus mutans* em todos os tratamentos, e o melhor resultado foi obtido com a concentração de 2,5%. El-Allaky et al. (2020) compararam os efeitos da própolis na forma de goma de mascar *versus* enxaguatório bucal, utilizados duas vezes ao dia por

vinte dias por crianças com alto risco de cárie. As formulações foram igualmente eficazes na redução do acúmulo de placa e da contagem de micro-organismos, porém a goma de mascar foi preferida pelas crianças. Esses resultados demonstram a importância de se avaliar diferentes modos de administração da própolis e o método mais adequado para adesão ao tratamento.

Shabbir et al. (2020) investigaram a ação da própolis como um medicamento intracanal para alívio da dor endodôntica pós-operatória. Para isso, foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, com metade dos pacientes utilizando pasta à base de hidróxido de cálcio a 20% (controle) e a outra metade utilizando pasta de própolis. A maioria dos pacientes (>78%) não apresentou nenhuma ou apenas leve dor pós-operatória em ambos os grupos, sem diferença na intensidade da dor entre os grupos, sugerindo a utilização da própolis na prevenção da dor pós-operatória em pacientes com dentes necróticos.

Própolis e infecções

A eficácia da própolis tem sido observada em diferentes quadros infecciosos. Marchisio et al. (2010) verificaram o efeito de uma suspensão de própolis (extrato hidroglicérico 30%) + sulfato de zinco (1,2%) na prevenção da otite média aguda recorrente (OMAr). Foram avaliadas crianças (entre 1 e 5 anos de idade) com histórico de OMAr, que fizeram uso desta suspensão por três meses. Após o tratamento, a OMAr foi diagnosticada em 50,8% das crianças que receberam própolis + zinco e em 70,5% dos controles, indicando que a própolis reduz o risco de novos episódios de OMAr e a necessidade do uso de antibióticos. Ademais, o tratamento foi considerado seguro e bem tolerado, com alto grau de satisfação dos pais.

Imhof et al. (2005) relataram melhora no esfregaço vaginal e no bem-estar de pacientes com infecções vaginais recorrentes, após o uso de solução aquosa de própolis 5% como ducha vaginal por sete dias (30 ml ao dia), sugerindo que a própolis pode ser uma alternativa para o tratamento da infecção vaginal crônica. García-Larrosa & Alexe (2016) indicaram melhora de infecção no trato urinário de pacientes após intervenção com própolis (100 mg) duas vezes ao dia durante cinco dias, com redução da necessidade de tratamento com antibióticos.

Ngatu et al. (2012) observaram o efeito antifúngico da própolis brasileira em pessoas apresentando *Tinea pedis interdigitalis* (TPI) ou *Tinea corporis* (TC), ambas causadas pelo fungo *Trichophyton rubrum*. A própolis melhorou significativamente essas micoses após duas semanas de tratamento, reduzindo os sinais e sintomas da infecção (eritema, descamação, prurido, vesiculação/postulação e incrustação), podendo ser utilizada como tratamento alternativo para a micose causada por *T. rubrum*.

A ação antifúngica da própolis também foi avaliada em pacientes com onicomicose leve a moderada, sem tratamento antifúngico prévio. Os voluntários incluídos no estudo foram orientados a limpar minuciosamente e polir as unhas e, em seguida, aplicar duas gotas de própolis (extrato etanólico 10%) na área afetada, duas vezes ao dia. Após seis meses, 56,25% dos pacientes apresentaram cura micológica, 31,25% apresentaram melhora parcial e 12,5% não apresentaram melhora, o que sugere que a própolis pode ser útil no tratamento de onicomicose, além de ser uma intervenção de baixo custo e fácil obtenção. Poucas opções estão disponíveis para o tratamento da onicomicose e há relatos de baixa eficácia da medicação, indicando o potencial promissor da própolis nessa área (Veiga et al., 2018).

Em relação à ação antiviral da própolis, N. Vynograd, I. Vynograd e Sosnowski (2000) verificaram que

pacientes com herpes genital crônica recorrente utilizando pomada de própolis a 3%, 4 vezes ao dia, durante dez dias, apresentaram melhor cicatrização das lesões genitais e redução dos sintomas locais quando comparados aos grupos tratados com aciclovir e placebo. Jautová et al. (2019) avaliaram a ação de um creme labial contendo extrato de própolis 0,5% no tratamento da herpes labial, em comparação com o uso do aciclovir 5%, em um ensaio clínico duplo-cego. Todos os pacientes encontravam-se na fase vesicular e a aplicação foi realizada cinco vezes ao dia (a cada três ou cinco horas), com aproximadamente 0,2 g de creme no lábio superior e inferior. Os tratamentos foram considerados seguros, não ocorrendo reações alérgicas, irritações nem outros efeitos adversos. O tempo para completa epitelização das lesões foi de três dias com uso de própolis e de quatro dias com aciclovir. O tratamento com própolis também foi superior no alívio dos sintomas da infecção (dor, queimação, coceira, tensão e inchaço), confirmando sua eficácia no tratamento da herpes labial. Assim, a própolis pode ser uma alternativa terapêutica aos pacientes que não têm acesso ou que não toleram o tratamento padrão.

Em trabalho conduzido por nosso grupo de pesquisa, foram avaliados os efeitos da própolis em pessoas vivendo com HIV assintomáticas utilizando a terapia antirretroviral. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que utilizaram comprimidos de própolis (500 mg ao dia) ou placebo, por três meses. O tratamento com própolis foi seguro, mantendo a carga viral plasmática do HIV indetectável, a contagem elevada de células TCD4+ e TCD8+, não alterando os exames de rotina e não ocasionando efeitos adversos ou queixas por parte dos pacientes. Em relação ao perfil bioquímico/metabólico, o grupo de pacientes que tomou própolis apresentou maiores níveis de magnésio – um importante regulador fisiológico e

hormonal do nosso organismo (Tasca et al., submetido). Em relação ao perfil imunológico, a própolis promoveu maior ativação de células T-reguladoras (responsáveis por controlar a inflamação exacerbada), aumento da proliferação de linfócitos T CD4+ (células de defesa), correlação positiva entre a produção de uma molécula anti-inflamatória (IL-10) e contagem de células T CD4+, e correlação negativa entre IL-10 e IFN-γ (citocina pró-inflamatória), indicando imunidade adequada e menor estado inflamatório. Esses achados indicaram que a ingestão de própolis, além de segura, pode ser uma alternativa para melhorar a resposta imune e reduzir a inflamação em pacientes HIV+ assintomáticos (Conte et al., 2021b).

Esposito et al. (2021) avaliaram a eficácia de um *spray* oral à base de própolis na remissão dos sintomas associados às infecções do trato respiratório superior (ITRS). A própolis promoveu melhora dos sintomas em menor período de tempo que o controle, sem necessidade de medicação auxiliar, sendo um tratamento eficiente e rápido. A própolis também foi eficaz em reduzir infecções do trato respiratório em crianças, quando associada a equinácea e vitamina C, conforme observado por Cohen et al. (2004), demonstrando efeito preventivo na incidência das infecções do trato respiratório.

Recentemente, Silveira et al. (2021) demonstraram os benefícios da própolis como tratamento adjuvante para adultos hospitalizados com Covid-19. Os pacientes foram alocados em três grupos: o tratamento padrão; cuidado padrão + própolis 400 mg ao dia; cuidado padrão + própolis 800 mg ao dia. A própolis foi administrada por sete dias e os pacientes foram acompanhados por 28 dias após a admissão. O tempo de hospitalização foi menor em ambos os grupos que utilizaram própolis em comparação com o controle. Também foi observada menor taxa de lesão renal aguda em comparação ao controle, concluindo que

a própolis pode contribuir na redução do impacto causado pela Covid-19.

Própolis e diabetes

Os ensaios clínicos de intervenção com própolis em pacientes diabéticos também têm sido amplamente investigados nos últimos anos.

Henshaw et al. (2014) avaliaram os efeitos da própolis na cicatrização da úlcera de pé diabético (UPD), uma complicação comum e grave nesses pacientes. Foram avaliados indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2), apresentando UPD por tempo igual ou superior a quatro semanas. A própolis, na forma aquosa, foi aplicada topicamente por seis semanas (ou menos, caso a úlcera cicatrizasse antes), e os indivíduos foram acompanhados por seis semanas. Após uma e três semanas, a própolis reduziu significativamente a área da ferida. Após quatro, cinco e seis semanas, o percentual de pacientes com úlceras totalmente cicatrizadas foi significativamente maior no grupo própolis. A atividade da metaloproteinase-9 (enzima que degrada o colágeno) foi reduzida após o tratamento com própolis e nenhum efeito adverso foi relatado, sugerindo que o uso tópico da própolis é bem tolerado e pode melhorar o fechamento das feridas.

A ação da própolis na UPD também foi avaliada por Mujica et al. (2019). Foram incluídos pacientes com DM2 apresentando feridas complicadas nos pés. O *spray* de própolis (3% em propilenoglicol) foi aplicado de forma a cobrir toda a superfície da ferida até a cicatrização ou pelo período máximo de oito semanas. A própolis promoveu redução da área da ferida. Além disso, a própolis induziu aumento da concentração da enzima antioxidante glutationa reduzida (GSH), diminuição da

proteína pró-inflamatória TNF-α e aumento da citocina anti-inflamatória IL-10. Esses resultados indicam que o uso tópico da própolis pode ser uma estratégia terapêutica auxiliar no tratamento da UPD, devido à sua capacidade de promover a cicatrização e exercer ação antioxidante e anti-inflamatória.

Zhao et al. (2016) e Gao et al. (2018) realizaram ensaios clínicos em pacientes com DM2 que ingeriram 900 mg de própolis por dia, durante dezoito semanas. Embora diferentes amostras tenham sido testadas, ambos os tratamentos com própolis aumentaram os níveis de GSH e IL-6, e diminuíram a lactato desidrogenase (LDH). Zhao et al. (2016) também observaram aumento de IL-1β, redução dos níveis de TNF-α e carbonilas. Entre as limitações dos estudos, os autores especularam que foi usada uma dose muito alta de própolis e que doses adequadas precisam ser investigadas antes das aplicações clínicas (Zhao et al., 2016; Gao et al., 2018).

Samadi et al. (2017), avaliaram pacientes com DM2 recebendo própolis 300 mg, três vezes ao dia, por doze semanas, observando que seu uso melhorou a glicemia e limitou o aumento de colesterol total e LDL, indicando que este produto apícola pode ser útil como tratamento auxiliar da DM2.

Afsharpour et al. (2019) avaliaram pacientes com DM2 utilizando uma dose maior de própolis (1500 mg por dia) por um período mais curto (oito semanas). Após o tratamento, a glicemia de jejum, glicemia pós-prandial de duas horas, insulina, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e hemoglobina glicada diminuíram no grupo tratado com própolis. Além disso, a própolis aumentou a capacidade antioxidante total, a atividade da glutationa peroxidase e da superóxido dismutase (SOD). Esses resultados indicam que a própolis pode controlar os níveis de glicose e diminuir o estresse

oxidativo frequentemente observado nesses pacientes. Estas informações abrem perspectivas para incluir a própolis como suplemento para pacientes com DM2, com o objetivo de aumentar a eficácia do medicamento padrão e melhorar a função antioxidante.

Zakerkish et al. (2019) avaliaram pacientes com DM2 recebendo própolis 1000 mg ao dia, por noventa dias. Após o tratamento, a própolis reduziu os níveis de hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, a função das células β e as proteínas inflamatórias: proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) e TNF-α. Além disso, foi observada redução de marcadores associados a alterações hepáticas (ALT e AST) e renal (ureia) no grupo própolis, com aumento da concentração de HDL, o "colesterol bom". Esses achados indicam que a própolis apresentou efeitos benéficos em indivíduos com DM2 e pode ser útil também na prevenção de disfunções hepáticas e renais nesses pacientes.

Própolis e demais condições clínicas

Alguns autores verificaram a importante ação da própolis em outras doenças de caráter inflamatório. Khayyal et al. (2003) analisaram pacientes que possuíam asma leve a moderada há dois e cinco anos. Os voluntários receberam sachês de própolis para diluir em água e ingerir uma vez ao dia, durante dois meses. Cada sachê continha constituintes equivalentes a 2 ml de extrato aquoso de própolis 13%. O tratamento diminuiu a concentração de mediadores associados à inflamação (prostaglandinas E2 e F2a) e aumentou a proteína anti-inflamatória IL-10. A própolis também reduziu a incidência e gravidade das crises noturnas, melhorou a função ventilatória e reduziu vários mediadores pró-inflamatórios (TNF-α, ICAM-1,

IL-6, IL-8, leucotrieno D4). Assim, a própolis pode ser eficaz como adjuvante na terapia da asma e pode ser útil no manejo de rotina da asma brônquica.

Zedan, Hofny e Ismail (2009) verificaram a ação da própolis e da *Echinacea purpurea* no tratamento de diferentes tipos de verrugas (plana, plantar ou comum). Os pacientes foram alocados em três grupos: 1) própolis 500 mg/dia; 2) *Echinacea purpurea* 600 mg/dia; 3) placebo. O tratamento foi realizado por via oral pelo "período de três" e não período três meses ou até a cura completa. No grupo própolis, houve cura completa em 75% dos pacientes com verrugas planas e 73% com verrugas comuns, resultado significativamente superior ao observado nos pacientes tratados com *Echinacea* ou placebo. Estes resultados indicam que a própolis é um agente imunomodulador seguro e eficaz no tratamento de verrugas.

Gambelunghe et al. (2003) investigaram a influência do tratamento com própolis + mel na concentração urinária de testosterona. Ambos apiterápicos continham crisina em sua composição, substância que bloqueia a enzima aromatase (responsável pela conversão de testosterona em estrogênio). Participaram do estudo indivíduos saudáveis do sexo masculino, divididos em dois grupos: um que utilizou quatro comprimidos de própolis (1280 mg) + 20 g de mel todas as manhãs durante 21 dias e outro grupo sem qualquer intervenção. Não foram observadas alterações nos níveis de testosterona, concluindo que o consumo de própolis + mel nas doses comumente utilizadas como suplementação oral não afeta o equilíbrio hormonal em homens.

De acordo com Jasprica et al. (2007), o efeito da própolis na saúde humana parece ser dependente do tempo e do gênero. Homens e mulheres saudáveis não fumantes foram divididos em um grupo controle ou tratado com própolis, utilizando 0,65 g de própolis, contendo 2,5% dos

flavonóides totais, três vezes ao dia. Nos homens, a própolis diminuiu a concentração de malondialdeído (substância pró-oxidante) após quinze dias, aumentou a atividade da SOD (antioxidante) e alterou parâmetros referentes às hemácias (contagem de hemácias, hemoglobina, volume corpuscular médio) após trinta dias de tratamento. Por outro lado, nenhuma alteração foi observada nas mulheres (Jasprica et al., 2007).

Ishikawa et al. (2012) avaliaram os efeitos de cápsulas de própolis (contendo 165 μmol de artepillin C e 150 μmol de outros fenólicos) sobre o risco de desenvolver câncer de cólon. Pacientes com pólipos de adenoma removidos recentemente do cólon foram divididos em um grupo recebendo própolis e outro placebo, utilizando três cápsulas por dia, durante três meses. A própolis aumentou a atividade da creatinofosfoquinase no sangue e os níveis de mRNA da ciclina D1 (um marcador de proliferação de células tumorais) na mucosa do cólon sigmoide. Os dados não mostraram evidências de que a amostra de própolis utilizada nesse estudo foi capaz de prevenir alterações durante os estágios iniciais do câncer de cólon, sugerindo que estudos de intervenção com própolis merecem ser melhor investigados nessa área.

Zhu et al. (2018) avaliaram idosos residentes em locais de alta altitude que ingeriram seis cápsulas de própolis (0,83g) por dia ou placebo por 24 meses. A própolis melhorou os escores do Miniexame do Estado Mental e diminuiu proteínas inflamatórias, indicando seu possível papel protetor no declínio cognitivo.

Silveira et al. (2019) avaliaram portadores de doença renal crônica que utilizaram própolis (500 mg ao dia por doze meses). Esses indivíduos apresentaram menores níveis de proteinúria e excreção urinária de proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), demonstrando seus benefícios para pacientes com doenças renais.

Os efeitos positivos da própolis também podem ser observados a nível hepático, conforme relatado por Soleimani et al. (2021) em um estudo com pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma doença crônica de alta prevalência no mundo. O estudo do tipo duplo-cego avaliou pacientes com DHGNA, metade sob uso de comprimidos de própolis (250 mg duas vezes ao dia) e a outra metade placebo, pelo período de quatro meses. O grupo própolis apresentou melhora da esteatose hepática ("gordura no fígado") e menor concentração de PCR-us (marcador inflamatório). O tratamento com própolis também reduziu a rigidez hepática, enquanto houve aumento no grupo placebo. Os resultados indicam que a própolis parece ter efeito protetor sobre a esteatose e fibrose hepática, e melhora da inflamação em pacientes com DHGNA.

Em uma interessante pesquisa, Koo et al. (2019) investigaram o efeito desintoxicante da própolis e também da Aloe Vera na excreção urinária dos principais carcinógenos do tabaco. Para isso, foram incluídos quarenta fumantes (que fumam mais de vinte cigarros ao dia) e dez indivíduos que nunca fumaram. Os fumantes foram divididos em quatro grupos de tratamento, com duração de quatro semanas: 1) placebo; 2) 600 mg/dia de Aloe; 3) 600 mg/dia de própolis; 4) 600 mg/dia da mistura de Aloe (420 mg/dia) + própolis (180 mg/dia). Houve aumento na excreção urinária de benzo(a)pireno e cotinina (metabólito da nicotina), de maneira tempo-dependente, após a suplementação com aloe, própolis, e a mistura. No soro, foi observada diminuição da concentração de creatinina, glicose e bilirrubina total, também de maneira tempo-dependente, após o uso de aloe, própolis e da mistura. Esses resultados sugerem que a suplementação com aloe, própolis ou com a mistura de ambos pode reduzir o risco de câncer ou outras doenças

associadas ao tabagismo, favorecendo a eliminação de carcinógenos do tabaco.

A própolis também apresenta benefícios a indivíduos saudáveis. Diniz et al. (2020) realizaram um ensaio clínico sequencial de duas fases, com participantes recebendo 2 doses diferentes de própolis (375 e 750 mg ao dia) durante sete dias. Ambas as doses de própolis apresentaram potencial na redução do estresse oxidativo.

Além dos benefícios acima mencionados, um estudo avaliou a possível interação entre medicamentos comumente utilizados pela população e um extrato de própolis brasileiro. Voluntários saudáveis não fumantes ingeriram própolis (125 mg a cada oito horas) por quinze dias, totalizando 375 mg ao dia. Antes e após a ingestão da própolis, os indivíduos receberam por via oral uma cápsula contendo cafeína (10 mg), losartan (2 mg), omeprazol (2 mg), metoprolol (10 mg), midazolam (0,2 mg) e fexofenadina (10 mg). A própolis não alterou as principais enzimas CYP (envolvidas na metabolização dos fármacos) e foi considerada segura quanto a potenciais interações (Cusinato et al., 2019).

Com base em todos esses ensaios clínicos, pode-se concluir que a própolis é um produto seguro e de baixo custo, sendo recomendada não só a indivíduos saudáveis, mas também no tratamento de diversas doenças.

Própolis na apiterapia

Em relação ao seu uso na apiterapia, a própolis tem sido indicada interna e externamente para o tratamento de uma grande variedade de doenças, como gripe e resfriado, psoríase, doenças de pele, otorrinolaringológicas, ginecológicas, obstétricas e proctológicas. Pode ser usada por inalação, misturada com mel, com solução salina ou água.

A tintura de própolis é indicada simultaneamente com outros produtos apícolas para diminuir o estresse oxidativo e reduzir a inflamação crônica. Medicamentos contendo própolis têm efeito positivo no tratamento de infecções causadas por patógenos resistentes a antibióticos. Ayansola e Davies (2012) relataram que a própolis tem sido utilizada na Nigéria no tratamento de sarampo e micose. A própolis tem sido utilizada para cicatrizar feridas, escaras e queimaduras em indivíduos pós-traumáticos e no pós-operatório (Fratellone, 2015; Habryka et al., 2016).

Veneno de abelha (apitoxina): a picada que pode ser benéfica ou não

O veneno de abelha é um líquido transparente e com odor característico, utilizado para a defesa da colmeia. Sua composição inclui moléculas biologicamente ativas como melitina, apamina, fosfolipase 2, histamina, dopamina, norepinefrina, dentre outras (Ali, 2012; Oršolić, 2012).

Inúmeros estudos têm sido realizados sobre o veneno de abelha como agente indutor de alergia; além disso, a investigação de seus efeitos moduladores do sistema imune tem atraído o interesse dos pesquisadores, o que será discutido no final deste livro.

A ação anti-inflamatória do veneno foi demonstrada em vários trabalhos. Como exemplo, foi verificado seu efeito protetor sobre os mecanismos patológicos envolvidos na lesão hepática (Park et al., 2011; 2012), na inflamação das vias aéreas (Choi et al., 2013) e na acne inflamatória (An et al., 2014; Lee, W. R. et al., 2014), provavelmente devido ao seu principal componente, a melitina (Lee; Bae, 2016).

No campo da neurociência, foi relatado que a apamina – um neuropeptídeo presente no veneno de abelha,

é capaz de atuar como um antagonista seletivo da família SK de canais de potássio sensíveis ao cálcio, sugerindo seus benefícios terapêuticos e uma nova estratégia para melhorar o déficit de atenção em pacientes com doença de Alzheimer (Proulx et al., 2020).

O veneno também foi estudado em modelo experimental da doença de Parkinson em camundongos, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra – uma porção do mesencéfalo. Um outro componente do veneno, a fosfolipase 2, exerceu atividade neuroprotetora, sugerindo seu potencial para o tratamento da doença de Parkinson e outras doenças associadas à neuroinflamação (Kim et al., 2019). De fato, pacientes que receberam acupuntura com veneno de abelha 2 vezes por semana durante doze semanas, mantendo o tratamento convencional, apresentaram menos sintomas, revelando que a acupuntura com veneno pode ser uma terapia adjuvante promissora para o mal de Parkinson (Doo et al., 2015).

A ação antimicrobiana do veneno foi investigada *in vitro* por vários pesquisadores. Vale a pena destacar a atividade do veneno contra cepas bacterianas multirresistentes (MDR) MRSA e *Acinetobacter baumannii* (Giacometti et al., 2003; Rodríguez-Hernández et al., 2006; Al-Ani et al., 2015; Choi et al., 2015; Bardbari et al., 2018). Estas evidências são interessantes, uma vez que a ocorrência de bactérias MDR tem aumentado devido à resistência aos antibióticos convencionais. Bactérias produtoras de biofilme, como MRSA e outras cepas de MDR, também foram sensíveis ao veneno de abelha ou à melitina (Picoli et al., 2017). A ação antimicrobiana do veneno também foi avaliada contra a replicação do HIV (Wachinger et al., 1998; Fenard et al., 1999, 2001; Uzair et al., 2018) e outros vírus como herpes (Baghian; Kousoulas, 1993; Ramadan; Mohamed; Abd El- Daim, 2009), adenovírus (Hassan et

al., 2015) e influenza H9N2 (Han et al., 2020). Dehghani, Hasanshahi e Hashempour (2020) avaliaram possíveis mecanismos de ação anti-HIV da melitina, como propriedades físico-químicas, locais de pós-modificação e sua interação com as proteínas do HIV, com o capsídeo viral e proteases.

É importante ressaltar que o veneno de abelha também pode ser usado para prevenção ou tratamento da Covid-19. Apiterapeutas no epicentro da pandemia causada pelo Sars-CoV-2 (Wuhan, China) não adquiriram a doença, mesmo tratando pacientes infectados (Yang; Hu; Xu, 2020). Por outro lado, um estudo realizado na Alemanha obteve resultados divergentes e os autores não apoiaram os efeitos protetores do veneno (Männle; Hübner; Münstedt, 2020), embora haja evidências indicando o papel benéfico do veneno e outros produtos apícolas no cenário da Covid-19 (Block, 2020; Lima; Brito; Nizer, 2021). Da mesma forma, no final da década de 2000, foi proposto que a terapia com veneno de abelha poderia mitigar os efeitos da pandemia causada pelo vírus H1N1 (Singla; Bhat, 2010).

Em relação às células tumorais, Ceremuga et al. (2020) relataram que a melitina diminuiu a viabilidade de linhagens celulares de leucemia (leucemia linfoblástica aguda CCRF-CEM e leucemia mieloide crônica K-562), mas não de células mononucleares do sangue periférico, indicando a toxicidade seletiva da melitina contra células transformadas, mas não sobre células normais.

Com relação aos ensaios clínicos, Eltaher et al. (2015) realizaram um ensaio duplo-cego com injeção de veneno para tratar psoríase localizada recalcitrante em placas – uma condição inflamatória, concluindo que essa terapia foi eficiente e segura. Cosme et al. (2019) relataram seus achados sobre a terapia com veneno de abelha realizada por mais de vinte anos em pacientes, sem verificar

anafilaxia durante o tratamento, sendo a maioria das reações sistêmicas leves e sem necessidade de posterior tratamento com adrenalina. Da mesma forma, um ensaio clínico duplo-cego aplicando injeção de veneno de abelha para tratamento da doença de Parkinson demonstrou que este método foi seguro e eficaz em pacientes não alérgicos. Além disso, os autores sugeriram que uma maior frequência de administração e aumento das doses podem aumentar o sucesso deste tratamento (Hartmann et al., 2016).

O veneno de abelha mostrou-se eficaz também no tratamento de pacientes com esclerose sistêmica (Hwang; Kim, 2018) e com dor crônica (Shin et al., 2012; Seo et al., 2013). J. A. Lee et al. (2014) publicaram uma revisão sobre ensaios clínicos utilizando terapia com veneno de abelha para o tratamento da artrite reumatoide. Zhang et al. (2018) descreveram outras possíveis aplicações terapêuticas deste produto: para tratamento de fibrose hepática e aterosclerose.

Na apiterapia, o veneno de abelha pode ser utilizado para diferentes fins (Hegazi et al., 2015) e as injeções podem ocorrer diretamente com a picada de abelha ou aplicando o veneno com seringa e agulha nos pontos de acupuntura. A acupuntura é uma prática histórica adotada amplamente para o tratamento da dor, pois a liberação de neuropeptídeos endógenos está envolvida em seu efeito analgésico (Han, 2004). Normalmente, o veneno é administrado em pontos de acupuntura algumas vezes por semana, dependendo dos objetivos do tratamento. Dentre suas diversas atividades, destaca-se a ação anti-inflamatória no tratamento da artrite (Lee et al., 2005), o alívio da dor e a atividade antitumoral (Son et al., 2007). Tratamentos de artrite, doenças autoimunes, esclerose múltipla e neuralgia pós-herpética são exemplos em que a apiterapia com picada de abelha pode exercer uma ação anti-inflamatória (Fratellone, 2015). Na Nigéria, o veneno

de abelha tem sido usado para tratar malária, reumatismo, artrite, dores no corpo, hipertensão, dor de cabeça e acidente vascular cerebral (AVC) (Ayansola; Davies, 2012). Além disso, o papel benéfico do veneno em problemas musculares, doenças de pele e lúpus eritematoso sistêmico também foi observado (comunicação pessoal).

Estas evidências destacam que o veneno de abelha é uma fonte importante de novos medicamentos para tratar doenças do sistema nervoso central, como Parkinson e Alzheimer, uma vez que sua administração melhorou o quadro dos pacientes com mal de Parkinson em associação com a terapia convencional. A ação tanto do veneno como da melitina sobre bactérias e vírus indica que novos agentes antimicrobianos e imunomoduladores podem ser extraídos deste produto apícola. A toxicidade seletiva para células tumorais, mas não sobre células normais, também indica uma fonte de novos tratamentos antitumorais.

Ao observar a apiterapia com veneno de abelha são necessárias algumas ressalvas: 1) a concentração de compostos do veneno de abelha pode variar dependendo da estação do ano em que as abelhas o produzem (Danneels et al., 2015); 2) a possível resposta alérgica de cada paciente deve ser observada com cuidado antes de iniciar qualquer tratamento, seguindo à risca o protocolo de dessensibilização (discutido no capítulo 4); e 3) a forma de aplicação do veneno (com as abelhas ou agulhas) pode ser um fator que interfira na absorção de seus compostos ativos. Estas diferenças podem explicar a falha ou sucesso desta terapia, por exemplo, nos estudos sobre Covid-19 realizados na China e Alemanha. É necessária uma união entre apiterapeutas e demais profissionais da saúde para que haja troca de conhecimento, a fim de melhorar a apiterapia e propor novas terapias incluindo este produto.

Pólen: pode ser consumido e é rico em nutrientes

O pólen de abelha é obtido após as abelhas coletarem o pólen de diferentes espécies de plantas e misturarem com néctar e enzimas de suas glândulas salivares. O pólen de abelha pode ser obtido por seres humanos, utilizando coletores ou "armadilhas" de pólen colocadas nas entradas das colmeias. O consumo deste produto apícola tem aumentado devido ao seu valor nutricional (Denisow; Denisow-Pietrzyk, 2016).

Embora haja grande variação entre os valores mínimos e máximos dos compostos químicos encontrados no pólen de abelha devido à variação da origem geográfica e das fontes botânicas visitadas pelas abelhas (Campos et al., 2010), seus principais componentes são proteínas, aminoácidos essenciais, carboidratos, lipídios, compostos fenólicos, vitaminas (complexo B, C e E), cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, ferro, cobre, zinco, manganês e selênio (Xi et al., 2018). Esta composição diversa torna o pólen de abelha uma opção válida como suplemento alimentar. Apesar da discussão se a casca dura do pólen pode ou não ser rompida e digerida por humanos, a fermentação em *kombucha* (Utoiu et al., 2018), maceração ou extratos aquosos ou etanólicos são recomendados para melhorar a digestibilidade para obtenção de efeitos terapêuticos (Kroyer; Hegedus, 2001; Campos et al., 2010).

Além de suas propriedades nutritivas, o pólen de abelha também apresenta atividades antioxidante, cardioprotetora, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antibacteriana, anticâncer, imunoestimulante e antianêmica (Rzepecka-Stojko et al., 2015).

Diversos estudos *in vitro* se concentraram em avaliar a atividade antioxidante do pólen de abelha, indicando seu potencial para prevenir doenças mediadas por radicais

livres. O pólen de abelha exerce ação anti-inflamatória tanto *in vitro* quanto *in vivo*, o que sugere que seu consumo esteja associado a propriedades terapêuticas; além disso, pode ser indicado como um potencial ingrediente anti-inflamatório em alimentos funcionais ou formulações nutracêuticas (Kim et al., 2015; Araújo et al., 2017; Li et al., 2019).

Em relação à atividade antimicrobiana do pólen de abelha, seu efeito sobre bactérias Gram-positivas (*S. aureus, S. epidermidis, Listeria monocytogenes*) e Gram-negativas (*Escherichia coli, Salmonella enterica, Pseudomonas aeruginosa*, dentre outras) já foi avaliado. No entanto, as bactérias Gram-negativas foram mais resistentes à ação do pólen do que as Gram-positivas, provavelmente devido à parede celular bacteriana (Graikou et al., 2011; Fatrcová-Šramková et al., 2013; Pascoal et al., 2014).

Sua atividade antifúngica contra espécies de *Candida, Zygosacharomyces* e *Aspergillus* também foi relatada (Graikou et al., 2011; Morais et al., 2011; Fatrcová-Šramková et al., 2016). Sancho-Galán e colaboladores (2019) usaram pólen de abelha como ativador do crescimento de leveduras no envelhecimento do vinho, verificando melhora nos atributos e características sensoriais do vinho.

A maioria das pesquisas que investigaram a ação anti--inflamatória do pólen de abelha foi realizada *in vitro* e *in vivo*. Testes *in vitro* objetivaram identificar os mediadores inflamatórios ou vias de sinalização inibidas pelo pólen de abelha (Li et al., 2019; Lopes et al., 2019; Lopes et al., 2020). Já os estudos *in vivo* apresentaram uma ampla variedade de abordagens. Alguns estudos foram realizados induzindo edema em patas de ratos, e o pólen de abelha apresentou sucesso em atenuar a inflamação (Maruyama et al., 2010). O pólen de abelha melhorou o comprometimento cognitivo induzido pelo bloqueio colinérgico em camundongos (Liao et al., 2019). Dietas

contendo pólen de abelha melhoraram a massa muscular e o metabolismo em ratos velhos desnutridos (Salles et al., 2014). O pólen de abelha exerceu um papel protetor contra a disfunção do eixo testicular pituitário induzida por diabetes em ratos (Mohamed et al., 2018). A suplementação de pólen de abelha evitou mudanças nos parâmetros sanguíneos em cavalos idosos durante o outono (Kędzierski et al., 2020). O pólen de abelha protegeu as artérias coronárias de camundongos, limitando o desenvolvimento de aterosclerose (Rzepecka-Stojko et al., 2017). Própolis e pólen de abelha foram usados como alternativa à bacitracina de zinco (um antibiótico promotor de crescimento) e melhoraram o desempenho reprodutivo de coelhos, com efeito positivo no crescimento e eficiência econômica na criação de coelhos (Attia et al., 2019). O carbaril causou um impacto negativo nos marcadores de estresse oxidativo e nas variáveis bioquímicas séricas em ratos, o que foi aliviado após a administração de pólen de abelha (Eraslan; Kanbur; Silici, 2009).

Assim, a literatura sugere que o pólen de abelha é um suplemento alimentar importante não só por sua composição nutricional, mas também por suas propriedades terapêuticas. Devido à forma como o pólen é processado pelas abelhas, torna-se um produto rico em enzimas e probióticos, sendo útil para distúrbios intestinais, como colite ulcerativa, constipação e diarreia, reduzindo a inflamação e a permeabilidade intestinal (Habryka et al., 2016).

O pólen tem sido prescrito na apiterapia por contribuir no aumento da massa muscular, no tratamento de distúrbios da próstata (prostatite e hipertrofia benigna da próstata) e na geriatria em geral, para problemas digestivos (prisão de ventre e diarreia), anorexia (para manter um bom estado nutricional), doenças autoimunes (tireoidite, esclerose múltipla, lúpus e doença celíaca), perda de memória e câncer (Fratellone, 2015). Além disso, o pólen

de abelha tem efeitos benéficos no metabolismo lipídico no fígado e exerce ação imunomoduladora, aumentando a resistência do organismo às infecções, o número de linfócitos e o nível de anticorpos, acelerando o tratamento de doenças infecciosas (Habryka et al., 2016).

Pão de abelha: alguém conhece?

A formação do pão de abelha é decorrente de uma mistura de pólen com néctar e saliva, que fica acondicionada na colmeia, onde sofre alteração química devido à ação de enzimas de micro-organismos ao longo do tempo (Vásquez; Olofsson, 2009; Del Risco-Ríos et al., 2012; Anderson et al., 2014). Este processo facilita a transformação do pólen armazenado, gerando um produto final ácido (pH=4), contendo 40-50% de açúcares simples (Naga; Inoue, 2004; Markiewicz-Żukowska, 2013; Anderson et al., 2014; Sobral et al., 2017).

O pão de abelha é absorvido de forma mais eficiente pelo corpo humano do que o pólen, pois o envelope polínico é dissolvido durante o processamento, favorecendo a absorção de vitaminas (Habryka et al., 2016). As transformações bioquímicas desempenham um papel vital na liberação de nutrientes e substâncias bioativas dentro do grão de pólen (Atkin et al., 2011).

O pão de abelha contém aproximadamente 20% de proteínas, 3% de lipídios, 24-35% de carboidratos, 3% de minerais e vitaminas, além de aminoácidos e vitaminas essenciais (C, B1, B2, E, H, P, ácido nicotínico, ácido fólico e ácido pantotênico), compostos fenólicos que atuam como antioxidantes naturais e pigmentos (Zuluaga; Serrato; Quicazan, 2015). O pão de abelha contém muitos compostos bioativos, como sucrase, amilase, fosfatase, flavonóides, carotenoides e hormônios (Nagai et al.,

2004). Devido à proporção dos constituintes no pão de abelha, é um bom suplemento para a deficiência de vitaminas (Habryka et al., 2016).

O pão de abelha tem sido consumido como suplemento dietético e seu teor de flavonoides pode exercer atividade antitumoral, sem toxicidade para as células normais (Sobral et al., 2017). O pão de abelha exerceu efeitos antioxidante e citotóxicos contra células de glioblastoma U87MG (Markiewicz-Żukowska et al., 2013).

De modo geral, a apiterapia tem recomendado pão de abelha devido ao seu teor de nutrientes. Segundo Bogdanov (2020), o pão de abelha pode melhorar a digestão e distúrbios intestinais, pois é fonte de probióticos, indicados para restaurar a microbiota intestinal, especificamente em pacientes que fizeram colonoscopia ou que estão sob antibioticoterapia.

Geleia real: a abelha rainha adora!

A geleia real é secretada pelas glândulas hipofaríngeas e mandibulares das abelhas operárias. A abelha rainha é alimentada apenas com geleia real, ao contrário das operárias que a recebem apenas por um curto período, implicando em uma diferença significativa no estilo de vida das abelhas. Apesar de vir do mesmo genoma diploide, a abelha rainha tem o dobro do tamanho, tem anatomia especializada para reprodução e vive até 5 anos, diferente das operárias, que vivem poucas semanas. Esses fatos indicam que a geleia real promove saúde e longevidade (Kamakura, 2011; Buttstedt; Moritz; Erler, 2013); além disso, é considerado um nutracêutico antienvelhecimento, melhorando a fertilidade e a composição corporal (Ali; Kunugi, 2020).

A geleia real é um produto branco e viscoso. Sua composição química compreende cerca de 60% de água,

20-40% de proteínas, 15-30% de carboidratos, 3-8% de lipídios, 1,5-3% de minerais e vitaminas (Nagai; Inoue, 2004; Ramadan; Al-Ghamdi, 2012). A geleia real contém um grande número de substâncias bioativas, incluindo o ácido 10-hidroxi-trans-2-decenóico (10H2DA; "ácido da geleia real"), que apresenta ação imunomoduladora (Sugiyama; Takahashi; Mori, 2012). A roialactina é um componente funcional da geleia real e está envolvido na mudança morfológica da larva para a rainha, sendo alvo de diversos estudos. É como um ativador de uma rede de genes pluripotentes, modulando a acessibilidade à cromatina (Wan et al., 2018).

Em ensaios pré-clínicos, a geleia real exerceu efeitos anti-inflamatórios em macrófagos peritoneais de camundongos, regulando a síntese de citocinas pró-inflamatórias (Kohno et al., 2004). Efeitos benéficos da geleia real na redução da neurodegeneração e no nível de estresse oxidativo têm sido relatados em ratos, aumentando a proliferação de neurônios (Silva, T. G. S et al., 2020). Todos os estudos envolvendo animais indicaram que a geleia real pode neutralizar o estresse oxidativo, neuroinflamação e disfunção mitocondrial, atenuando o dano neuronal e melhorando o funcionamento motor na doença de Parkinson (Ali; Kunugi, 2020).

Em relação aos ensaios clínicos, a geleia real ajuda a reduzir a glicemia e pode ser útil no tratamento do diabetes (Zamami et al., 2008). Um estudo clínico realizado com indivíduos voluntários saudáveis demonstrou o potencial da geleia real em regular o metabolismo da glicose, reduzindo a glicemia (Münstedt et al., 2009). A geleia real pode reduzir o colesterol no sangue: Chiu et al. (2017) avaliaram indivíduos com hipercolesterolemia leve que ingeriram cápsulas de geleia real (350 mg/cápsula) por três meses. A geleia real reduziu o colesterol total e LDL, sem acarretar efeitos colaterais hepáticos ou renais.

A geleia real apresenta efeitos benéficos na regulação hormonal e nos sintomas da menopausa. Mishima et al. (2005a) demonstraram que a geleia real possui atividade estrogênica ao interagir com receptores de estrogênio. Além disso, os efeitos benéficos da geleia real em tratamentos hormonais não se restringem apenas às mulheres, sendo benéfico também para o tratamento da infertilidade masculina. Al Sanafi et al. (2007) realizaram um ensaio clínico com pacientes inférteis, verificando que a geleia real aumentou a motilidade dos espermatozoides e os níveis de testosterona.

Miyata et al. (2020) investigaram os efeitos da geleia real ingerida por pacientes com carcinoma de células renais, verificando diminuição do tamanho do tumor e neutralização dos efeitos adversos, anorexia e fadiga em tais pacientes.

Devido à sua rica composição em constituintes bioativos, a geleia real apresenta muitos benefícios à saúde, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória, neurotrófica, hipotensiva, antidiabética, antirreumática, anticarcinogênica, antifadiga, antienvelhecimento e antimicrobiana. Fratellone (2015) relatou a eficácia da geleia real para cicatrização de feridas e reparo de tecidos, osteoporose, como um agente imunomodulador, regulando hormônios e reduzindo a hiperlipidemia. A geleia real também tem sido indicada por sua contribuição no tratamento de diabetes, hipertensão, câncer, doenças de pele, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, melhorando a função cognitiva, além de ser prescrita na apiterapia por contribuir no aumento da massa muscular (Meng et al., 2017; Alu'datt et al., 2018; Ramanathan; Nair; Sugunan, 2018; Kunugi; Ali, 2019; Pan et al., 2019; Ali; Kunugi, 2020; Qiu et al., 2020).

Embora as pesquisas demonstrem seus inúmeros benefícios, a geleia real infelizmente não é utilizada

globalmente. Na Europa, a Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (EFSA) ainda não estabeleceu uma relação causa-efeito quanto ao consumo de geleia real e obtenção dos efeitos desejados (Miyata; Sakai, 2018).

Apilarnil: já ouviram falar dele?

Na colmeia, zangões ou "machos da colmeia" emergem de ovos não fecundados e são responsáveis pela fertilização da abelha rainha. Desde tempos antigos, as larvas de zangões foram incluídas na dieta de vários povos (Bogdanov, 2016). A experiência da medicina popular e as informações descobertas posteriormente sugerem a atividade hormonal do apilarnil.

O apilarnil é obtido através das larvas do zangão no estágio inicial de seu desenvolvimento, apresentando consistência leitosa, cor acinzentada-amarelada e sabor amargo. Contém muitos componentes nutricionais, incluindo proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas do complexo B, biotina, ácido fólico, colina e alto teor de micronutrientes e macroelementos (potássio, magnésio, sódio, fósforo, manganês, cobre, ferro, selênio). Em comparação à geleia real, o apilarnil contém maior quantidade de aminoácidos livres. Apilarnil é rico em hormônios esteroides como testosterona, progesterona, estradiol, prolactina (Isidorov; Bakier; Stocki, 2016; Mărgăoan et al., 2017; Sawczuk et al., 2019), incluindo o ácido E-dec-2-enedioico, que é semelhante aos ácidos graxos estrogênicos isolados da geleia real (Seres et al., 2013).

Estudos *in vivo* demonstraram a atividade estrogênica do apilarnil, justificando seu uso na medicina popular e abrindo perspectivas a serem pesquisadas quanto à sua inclusão na deficiência de estrogênio (Seres et al., 2013). O apilarnil estimulou o amadurecimento sexual de frangos

machos em idade precoce (Altan et al., 2013) e aumentou o peso das glândulas seminais, o volume ejaculado, a densidade das células germinativas e a mobilidade do esperma em suínos (Bolatovna et al., 2015). O apilarnil reduziu os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela sepse em ratos adultos machos, reduziu o número de neurônios degenerados e exerceu efeito neuroprotetor (Hamamci et al., 2020). Outros estudos demonstraram que o apilarnil pode reduzir o estresse oxidativo e os danos hepáticos em ratos (Doganyigit et al., 2020).

O apilarnil é usado em medicina complementar para tratar uma variedade de doenças e condições de saúde, incluindo disfunção ovariana e infertilidade masculina, problemas da tireoide, doenças imunológicas e desnutrição em crianças (Sidor; Dzugan, 2020). Na realidade, poucos suplementos alimentares contendo apilarnil são comercializados e a maioria das patentes são encontradas principalmente na Rússia. No entanto, devido à sua atividade hormonal (Sawczuk et al., 2019), a segurança do apilarnil deve ser investigada para posterior recomendação como produto farmacêutico (Sidor; Dzugan, 2020). Apilarnil parece exercer um efeito androgênico e a literatura revelou que pode ser usada para homens com problemas de andropausa (Erdem; Ozkok, 2017). Parece ainda melhorar a atividade antimicrobiana, antioxidante, imunológica, física e intelectual do corpo (Hroshovyi et al., 2021).

Cera: não é só pra dar brilho!

A cera de abelha foi amplamente utilizada nos tempos antigos como uma ferramenta de barganha, na preparação de cadáveres embalsamados e máscaras de morte, e produção de velas. A maioria dos relatos sobre cera de abelha

provém do Egito, Grécia e Roma, demonstrando principalmente sua utilidade como mercadoria (Crane, 2015).

A cera de abelha é secretada na forma líquida pelas glândulas de cera localizadas no abdômen das abelhas operárias, contendo principalmente hidrocarbonetos, ácidos graxos livres, ésteres de ácidos graxos e álcoois graxos, além de substâncias exógenas como pólen, própolis e componentes florais. A composição da cera pode variar entre as abelhas devido a fatores genéticos (Fratini et al., 2016).

Devido à sua propriedade hidrofóbica, a cera de abelha possui uma infinidade de aplicações em cosméticos, produtos artesanais e industriais e na indústria alimentícia (Fratini et al., 2016). A produção de dermocosméticos à base de cera de abelha facilita a obtenção de produtos orgânicos e não tóxicos para humanos (Márquez et al., 2019). A cera de abelha é um agente emulsionante e endurecedor e, em cosméticos, é capaz de reduzir a perda de água da pele, promovendo hidratação, especialmente para lábios secos e rachados (Kasparaviciene et al., 2016). Assim, a cera de abelha é uma barreira protetora contra fatores externos, formando um filme na superfície da pele (Kurek-Górecka et al., 2020).

Hassan et al. (2015) relataram que a cera de abelha exibe efeitos antivirais. Devido às características do Sars-CoV-2, por ser um vírus RNA e de fita simples, pode-se especular que o mesmo pode ser sensível aos efeitos antivirais dos extratos de cera de abelha (Lima et al., 2021).

Um estudo *in vivo* demonstrou que a combinação de cera de abelha, pó de hidróxido de cálcio refinado e óleo de gergelim acelerou a cicatrização de queimaduras de segundo grau em ratos (Ebrahimpour et al., 2020).

Um estudo clínico com pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda e mucosite oral induzida pela quimioterapia revelou que a aplicação tópica de uma mistura contendo cera de abelha, mel e extrato de azeite-própolis

melhorou o tempo de recuperação (Abdulrhman et al., 2012). Ayansola e Davies (2012) relataram que a cera de abelha tem sido usada na Nigéria para tratar a frigidez em mulheres e a fraca ereção nos homens. Pomadas contendo cera de abelha têm sido aplicadas com sucesso em lesões cutâneas, principalmente queimaduras. Uma mistura de cera de abelha, azeite de oliva e *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch foi utilizada para tratar queimaduras de pacientes, cuja dor e tempo de internação diminuíram, melhorando a epitelização (Gümüş; Özlü, 2017).

A cera de abelha também pode ser incorporada aos tecidos devido às suas propriedades contra bolor. Esta aplicação prática pode ser útil em pacientes de estabelecimentos de saúde e assistência social, visando prevenir micoses cutâneas (Szulc et al., 2020).

4
Reação alérgica aos produtos apícolas e apiterapia para tratamento de alergia

Este capítulo tem como objetivo discutir as possíveis reações alérgicas aos produtos apícolas, bem como o potencial dos próprios produtos apícolas no tratamento de indivíduos alérgicos.

Alguns produtos de abelha podem desencadear reações alérgicas e anafilaxia. A complexidade química desses produtos é diversa e pode incluir alérgenos dependendo da estação do ano e das condições fitogeográficas onde foram coletados. Assim, é fundamental identificar alérgenos e o risco de reações anafiláticas antes de empregar produtos apícolas na medicina complementar, bem como na apiterapia (Gunawardana, 2017).

A sensibilização aos alérgenos encontrados em produtos apícolas depende de sua concentração e frequência de exposição, além da predisposição genética. Sempre foi comentado que indivíduos que estão comumente em contato com os produtos da colmeia podem ter maior propensão à alergia. De fato, os apicultores são mais frequentemente suscetíveis a picadas e apresentam um alto risco de desenvolver reação alérgica a veneno de abelha. No entanto, apenas uma pequena porcentagem de apicultores

desenvolve anafilaxia grave, porque as picadas podem atuar como uma imunoterapia natural, aumentando títulos do anticorpo IgG específica para o veneno no soro, em vez do anticorpo IgE específico (Bousquet; Menardo; Michel, 1982; Carballo et al., 2017; Freedman et al., 2019). A alergia à picada de abelha tem sido relacionada a reações anafiláticas e hipersensibilidade mediada por IgE (Komi; Shafaghat; Zwiener, 2018). Alguns casos de alergia ao veneno foram relatados em crianças com asma (Pearn; Hawgood, 1979).

Ahn et al. (2016) estudaram a segurança e a eficiência do veneno de abelha purificado (eBV), demonstrando seus efeitos anti-inflamatórios *in vitro*. O ensaio clínico revelou que a acupuntura com eBV reduziu as reações alérgicas locais dos indivíduos.

É pouco provável que a própolis induza reações alérgicas (Shi et al., 2016), embora tenham sido relatados casos isolados de dermatite atópica (Sforcin, 2007). Münstedt, Bargello e Hauenschild (2007) relataram que a alergia de contato à própolis é comum entre os apicultores, embora estes não pareçam reconhecê-la como um problema nem tomem medidas para se proteger. Reações alérgicas também foram relatadas em pessoas que não trabalham com abelhas (Hausen et al., 1987a) e um componente de própolis (éster do ácido 1,1-dimetilalil cafeico) foi identificado como uma possível causa de alergias (Hausen et al., 1987b). Durante a década de 1980, a incidência de alergia à própolis era de 1,2-3,3% na Alemanha (Hegyi; Suchý; Nagy, 1990). De 1995-2002, 5,9% de 1255 crianças apresentaram reação alérgica à própolis na Itália (Giusti et al., 2004). Além de alergia cutânea, sintomas respiratórios e gastrointestinais de alergia à própolis também foram relatados na Itália, no período de 2002 a 2007 (Menniti-Ippolito et al., 2008). Mais recentemente, casos de alergia de contato à própolis

foram relatados na Suécia (Nyman et al., 2020). De modo geral, a própolis é segura e não tóxica.

O mel de abelha pode induzir alergia, causando reações sistêmicas. Frequentemente, a alergia ao mel está relacionada ao pólen das flores e às proteínas secretadas pelas glândulas faríngeas e salivares das abelhas (Bauer et al., 1996). Por outro lado, Alangari et al. (2017) relataram a eficácia do mel no tratamento de lesões de dermatite atópica.

Embora alguns indivíduos possam ser sensíveis aos produtos apícolas e desenvolvam reações alérgicas, os mesmos produtos são utilizados na apiterapia para o tratamento de alergias, muitas vezes, na tentativa de dessensibilizar os pacientes a esses produtos. Isso é paradoxal e interessante, pois alguns produtos apícolas podem ser alergênicos e, por outro lado, podem dessensibilizar ou aliviar os sintomas alérgicos.

A dessensibilização ou hipossensibilização visa diminuir os sintomas da reação alérgica, inoculando doses crescentes do próprio alérgeno ao longo do tempo. Existem protocolos para induzir dessensibilização ao veneno de abelha e vespa – a imunoterapia com veneno (VIT – *venom immunotherapy*) (Pospischil et al., 2020).

As reações alérgicas estão relacionadas ao perfil Th2 da resposta imune e uma possível explicação para a VIT é a geração de células T reguladoras, atenuando a resposta imune exacerbada. VIT é uma estratégia para induzir tolerância periférica pela geração de células T reguladoras (Treg) específicas para os alérgenos. Portanto, as células Treg antígeno-específicas regulam as reações alérgicas/inflamatórias, aumentando a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 e diminuindo a produção de IgE (Ozdemir et al., 2011; Rivas; Chatila, 2016; Sahiner; Durham, 2019). Além disso, a VIT demonstrou ser segura e eficaz em muitos pacientes (Goldberg; Yogev; Confino-Cohen, 2011; Ridolo et al., 2018).

Yocum, Gosselin e Yunginger (1996) demonstraram a eficiência da VIT em um estudo conduzido ao longo de dez anos. Não houve relatos de pacientes com urticária, broncoespasmo e outros efeitos colaterais; ademais, a VIT prejudicou a liberação de mediadores pré-formados de basófilos (células do sistema imune que participam das reações alérgicas) e a produção de anticorpos IgE ou IgG (Boutin et al., 1994; Carballido et al., 1994; Jutel et al., 1996).

A VIT tem sido amplamente estudada *in vitro* e *in vivo*, bem como em ensaios clínicos. O mecanismo de ação envolvido nesta terapia é a mudança de resposta mediada por células Th2 aos alérgenos para um perfil dominante Th1 (McHugh et al., 1995; Košnik; Wraber, 2000), provavelmente devido à supressão de células Th2 por células Treg durante o tratamento (Magnan et al., 2001). As células Treg também podem regular a apresentação de antígenos e a expressão de moléculas coestimulatórias. Em relação à molécula de adesão ICAM-1, uma das responsáveis pela entrada de células efetoras nos tecidos expostos aos alérgenos e reguladas positivamente no endotélio por citocinas do perfil Th2, Patella et al. (2011) observaram expressão diminuída de ICAM-1 em pacientes tratados com veneno de abelha.

Essas mudanças no perfil de resposta imune, apresentação de antígenos, produção de citocinas e moléculas de adesão indicam que a VIT pode dessensibilizar indivíduos alérgicos. Uma evidência desse fenômeno ocorrendo naturalmente é a baixa incidência de reações alérgicas a picadas de abelha observada em apicultores, em contraste com as reações alérgicas a outros produtos (Bousquet; Menardo; Michel, 1982; Celikel et al., 2006).

O veneno de abelha é capaz de proteger contra a anafilaxia modulando reações inflamatórias mediadas por mastócitos (Kang et al., 2018), regulando as células Treg na asma alérgica experimental (Choi et al., 2013), reduzindo

a produção de IgE e IL-4 em rinite alérgica experimental (Shin et al., 2014) e diminuindo a inflamação da pele em camundongos (Sur et al., 2015). No entanto, a VIT pode ser ineficaz em humanos, devido à alergia ao próprio veneno de abelha em comparação com a VIT realizada com outros venenos (Ruëff et al., 2013).

Essas descobertas fornecem suporte científico para VIT não apenas para alergia a picadas, mas também para outras doenças mediadas pelo perfil Th2, como asma e rinite. O sucesso ou fracasso da VIT necessita de maiores investigações, uma vez que os mecanismos para manter a tolerância das células Tregs ainda não foram totalmente elucidados (Rivas & Chatila, 2016). Além disso, células T CD-1 reativas podem reconhecer antígenos de fonte lipídica no veneno de abelha (Subramaniam et al., 2016), o que levanta mais questões sobre a alergia e imunoterapia com este produto.

Foi relatado que a própolis pode suprimir a liberação de mediadores (leucotrienos e histamina) por leucócitos (células de defesa) de pacientes com rinite alérgica (Tani et al., 2010). Em modelos experimentais de rinite alérgica, a própolis verde brasileira inibiu a liberação de histamina e a inflamação pulmonar, aumentando a frequência de células Treg em camundongos (Shinmei et al., 2009; Shaha et al., 2018; Piñeros et al., 2020).

A própolis verde e outras amostras de própolis contêm um flavonoide em sua composição, a crisina. Este flavonoide pode atenuar a inflamação atópica pela supressão da reatividade dos queratinócitos (células da pele) (Choi et al., 2017), além de inibir a produção de IL-4 e IgE e degranulação de mastócitos (Nakamura et al., 2010). Diferenças na concentração de crisina em cada amostra de própolis podem ser uma possível explicação para o fato de algumas própolis não desencadearem dermatite grave. Vale ressaltar que as concentrações de flavonoides

na composição da própolis dependem também da região geográfica de coleta, das fontes vegetais disponíveis e da época do ano. Assim, a ação alérgica e antialérgica da própolis está relacionada à composição química da amostra utilizada em cada estudo. Sempre foi mencionado que as propriedades biológicas da própolis estão relacionadas ao sinergismo entre seus constituintes. Assim, a eficácia da própolis na alergia ou em seus efeitos colaterais necessita de mais investigação. Recomenda-se identificar as amostras de própolis que podem causar alergia, selecionando amostras alergênicas, para caracterizar os alérgenos e em que concentrações eles aparecem.

Embora a reação anafilática e a inflamação eosinofílica tenham sido relatadas após a ingestão de pólen de abelha (Lin et al., 1989; Geyman, 1994), este produto apícola pode inibir a degranulação de mastócitos *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, o pólen de abelha reduziu a degranulação dos mastócitos e a produção de TNF-α ao inibir a ligação de IgE ao seu receptor nos mastócitos. A administração oral diária de pólen de abelha a camundongos reduziu a ativação de mastócitos induzida por IgE antígeno específica (Ishikawa et al., 2008). Em um modelo experimental de alergia, o pólen de abelha diminuiu a migração de leucócitos para os pulmões e a produção de IgE e IgG específicas (Medeiros et al., 2008).

Já a geleia real reduziu os níveis de parâmetros relacionados à rinite (mRNA do receptor H1R da histamina e IL-9) em ratos (Shaha et al., 2018). Em contraste, Hata et al. (2020) recomendaram cautela na ingestão deste produto por pacientes com histórico de doenças como asma e rinite, devido a uma possível reação cruzada com outros alérgenos.

O mel tem sido utilizado no tratamento de rinite alérgica e asma, diminuindo seus sintomas (Habryka et al., 2016). Abbas et al. (2019) utilizaram um banco de dados

para investigar os efeitos terapêuticos do mel em pacientes asmáticos, observando sua eficácia em combinação com outras substâncias. Yong et al. (2021) relataram que o mel pode regular o recrutamento de células inflamatórias em modelos celulares ou animais para estudar doenças alérgicas.

Embora os produtos apícolas contenham substâncias que podem causar alergia, as pessoas ainda podem se beneficiar de sua ação antialérgica, conforme demonstrado acima. É importante destacar a complexidade desta questão, reforçando mais uma vez a necessidade de uma ampla comunicação e troca de informações entre pesquisadores, apiterapeutas, nutricionistas, médicos, apicultores, vendedores de produtos apícolas e consumidores.

Cenário atual de tudo o que apresentamos

O conhecimento tradicional oriundo de diferentes civilizações sobre a utilização dos produtos apícolas é extremamente valioso, fornecendo informações sobre sua aplicabilidade e seus métodos de preparação, seja para prevenir, seja para tratar doenças. Entretanto, a composição química de cada amostra varia, pois depende das plantas ao redor da colmeia de cada região geográfica e das características de cada ecossistema, resultando em produtos com propriedades biológicas específicas.

Os mesmos resultados serão obtidos ao utilizar o mesmo produto apícola produzido, porém, em diferentes regiões do planeta? Devido à falta de homogeneidade entre amostras, condições de produção e de preparação, torna-se difícil comparar a eficácia dos produtos na comunidade de apiterapeutas.

Essa é uma questão importante, revelando a necessidade de padronização detalhada quanto à coleta, à identificação e à preparação de formulações baseadas em produtos apícolas, seja para pesquisa, seja para emprego na apiterapia. Apiterapeutas e pesquisadores poderiam investigar os mesmos produtos de diferentes regiões

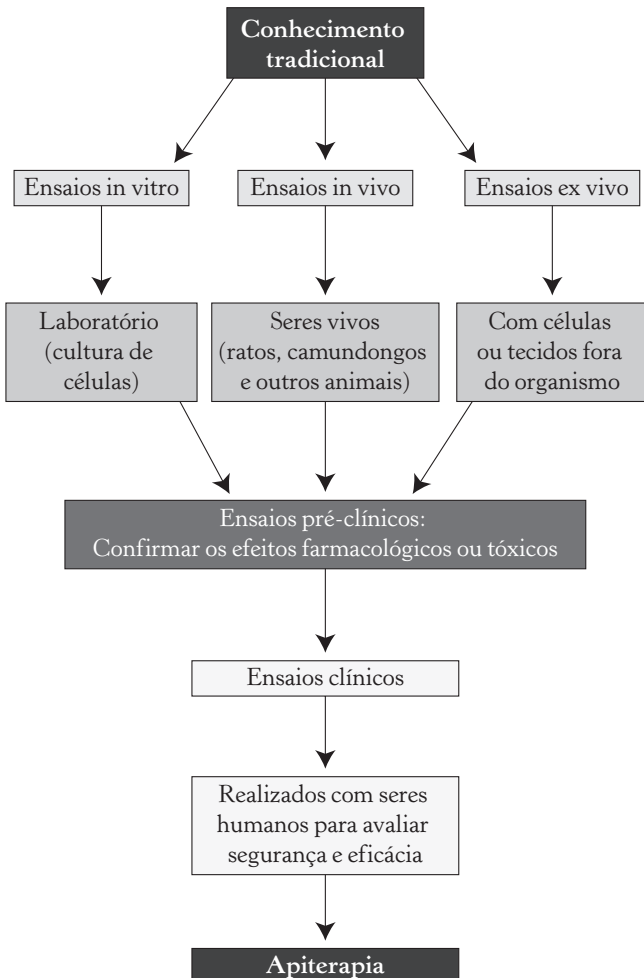
geográficas, para avaliarem as propriedades biológicas e o potencial terapêutico de cada amostra. Assim, poderia ser estabelecida uma comparação da eficácia de produtos apícolas produzidos em regiões diferentes.

As pesquisas realizadas *in vitro* têm fornecido importantes contribuições quanto às propriedades biológicas dos produtos apícolas e seus mecanismos de ação, apesar das limitações desse modelo. Os ensaios *in vivo* também têm fornecido informações relevantes quanto às atividades farmacológicas dos produtos da colmeia. Há inúmeras metodologias e condições experimentais para realizar pesquisas *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* (com células ou tecidos fora do organismo), o que deve ser levado em consideração ao comparar os resultados. De qualquer modo, tais abordagens têm fornecido base científica para realizar ensaios clínicos, a fim de testar a efetividade dos produtos apícolas quanto à promoção da saúde humana ou animal.

É importante ressaltar que os resultados obtidos tanto *in vitro* como *in vivo* não podem ser automaticamente estendidos para seres humanos. Na realidade, são os ensaios clínicos que fornecem uma base adequada para os apiterapeutas, em termos de preparação e recomendação dos produtos apícolas para tratamentos. Por sua vez, os apiterapeutas deveriam divulgar mais amplamente seus métodos e espalhar seu conhecimento, na tentativa de compartilhar a melhor padronização de sua prática.

A Figura 1 apresenta as várias etapas da pesquisa científica e sua relação com a apiterapia.

Atualmente, há várias empresas nacionais e internacionais comercializando produtos apícolas *in natura* ou em diferentes formulações (cápsulas, cosméticos, alimentos). Como exemplo, os trabalhos realizados por Cusinato et al. (2019), Silveira et al. (2019), Diniz et al. (2020), Silveira et al. (2021), Tasca et al. (submetido) e Conte et al. (2021b) foram realizados com comprimidos de própolis

Figura 1 – A partir de informações obtidas do conhecimento tradicional, diferentes abordagens de investigação científica (*in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*) podem ser realizadas para confirmar efeitos farmacológicos e/ou tóxicos e compreender possíveis mecanismos de ação envolvidos. Estes ensaios pré-clínicos fornecem pistas importantes para a realização de ensaios clínicos, que servem de base para a adoção de produtos apícolas na apiterapia.

(EPP-AF®) produzidos pela empresa Apis Flora Industrial e Comercial Ltda., garantindo padronização adequada, padrão de qualidade, reprodutibilidade, segurança e eficácia lote a lote.

Muitos estudos têm demonstrado que a combinação de produtos apícolas com medicamentos convencionais pode culminar em resultados positivos (Fernandez-Cabezudo et al., 2013; Erdem; Güngörmüş, 2014; Bartolomeu et al., 2016; Oliveira et al., 2016; Bernardino et al., 2018; Oliveira et al., 2019). Essa abordagem pode incluir menores concentrações ou doses de medicamentos, como antibióticos, quimioterápicos, agentes anti-inflamatórios ou outros, obtendo a mesma eficácia do medicamento em si e minimizando efeitos colaterais. Estes resultados demonstraram que a questão é ajustar a melhor combinação (produto apícola + medicamento) para se obter o resultado esperado, beneficiando das propriedades dos apiprodutos e reduzindo os efeitos adversos dos fármacos em geral.

A apiterapia é praticada em vários países, mas pouco se encontra na literatura quanto aos protocolos e padronização de métodos utilizados pela comunidade de apiterapeutas.

Há muitos eventos científicos sobre apicultura, meliponicultura, produtos naturais, etnofarmacologia, medicina tradicional chinesa e demais áreas do conhecimento que investigam produtos apícolas, como Imunologia, Microbiologia, Química, entre outras. Pontualmente, há também eventos mais específicos sobre alguns produtos apícolas, como a própolis, por exemplo. A Apimondia promove o Congresso Internacional de Apicultura, havendo uma seção dedicada à apiterapia. Mais especificamente, há congressos internacionais sobre apiterapia em países como a Romênia, Lituânia e Turquia, onde a apiterapia faz parte da prática médica.

No Brasil, há a Confederação Brasileira de Apicultura, a Associação Paulista de Apicultores Criadores de

Abelhas Melíficas Europeias (Apacame), que realiza e promove a divulgação de eventos científicos, incluindo cursos sobre apiterapia, e outras associações nacionais. Em 2019, a Fundação Oswaldo Cruz (instituição de pesquisa e desenvolvimento em ciências biológicas), publicou em seu canal online um programa dedicado ao tema.[2]

Embora tenhamos avançado muito sobre o conhecimento dos produtos apícolas, ainda precisamos expandir e disseminar este conhecimento para o benefício dos seres humanos, o que é muito mais fácil atualmente, na era digital. A fim de explorar melhor os produtos apícolas, realçamos novamente a importância de comunicar os resultados em eventos científicos ou não, para reforçar a troca de informações entre apicultores, pesquisadores, apiterapeutas, médicos, nutricionistas, vendedores e consumidores de produtos apícolas. De outra forma, continuaremos a trabalhar sempre separadamente, sem complementar nossas expertises e compartilhar informações.

---

2 Ver: https://www.canalsaude.fiocruz.br/canal/videoAberto/pics-apiterapia-les-1977

Referências

AB WAHAB, S. Z. et al. Long-term effects of honey on cardiovascular parameters and anthropometric measurements of postmenopausal women. *Complementary Therapies in Medicine*, n.41, p.154-160, 2018.

ABBAS, A. S. et al. Honey in bronchial asthma: from folk tales to scientific facts. *Journal of Medicinal Food*, n.22, p.543-550, 2019.

ABDEL-RAHMAN, R. F. et al. Propolis ameliorates cerebral injury in focal cerebral ischemia/reperfusion (I/R) rat model via upregulation of TGF-β1. *Saudi Pharmaceutical Journal*, n.28, p.116-126, 2020.

ABDULRHMAN, M. et al. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil – propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric Hematology and Oncology*, n.29, p.285-292, 2012.

AFSHARPOUR, F. et al. Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*, n.43, p.283-288, 2019.

AHN, Y. J. et al. Safety of essential bee venom pharmacopuncture as assessed in a randomized controlled double-blind trial. *Journal of Ethnopharmacology*, n.194, p.774-780, 2016.

ALANGARI, A. A. et al. Honey is potentially effective in the treatment of atopic dermatitis: clinical and mechanistic studies. *Immunity, Inflammation and Disease*, n.5, p.190-199, 2017.

AL-ANI, I. et al. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi-drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine*, n.22, p.245-255, 2015.

ALI, A. M.; KUNUGI, H. Apitherapy for Parkinson's disease: a focus on the effects of propolis and royal jelly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, n.2020, p.1-18, 2020.

ALI, M. A. A-S. M. Studies on bee venom and its medical uses. *International Journal of Advancements in Research & Technology*, v.1, n.2, p.1-15, jul. 2012.

ALJAGHWANI, A. et al. Antimicrobial effect of different types of honey on selected ATCC bacterial strains. *Pharmacognosy Journal*, n.13, p.217-225, 2021.

ALMEIDA-MURADIAN, L. B. et al. Standard methods for *Apis mellifera* honey research. *Journal of Apicultural Research*, 59, p.1-62, 2020.

AL NAGGAR, Y. et al. Fighting against the second wave of Covid-19: can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi Journal of Biological Sciences*, n.28, 2021. p.1519-1527.

AL-SANAFI, A. E.; MOHSSIN, S. A.; ABDULLA, S. M. Effect of royal jelly on male infertility. *Thi-Qar Medical Journal*, 1, 1-12, 2007.

ALTAN, O. et al. Apilarnil reduces fear and advances sexual development in male broilers but has no effect on growth. *British Poultry Science*, n.54, p.355-361, 2013.

ALU'DATT, M. H. et al. Fermented food-derived bioactive compounds with anticarcinogenic properties: fermented royal jelly as a novel source for compounds with health benefits. In: AKHTAR, M. S.; SWAMY, M. K. *Anticancer plants*: properties and application. Springer: Singapore, 2018. p.141-165.

AN, H. J. et al. Inhibitory effects of bee venom on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory skin disease in an animal model. *International Journal of Molecular Medicine*, n.34, p.1341-1348, 2014.

ANDERSON, K. E. et al. Hive-stored pollen of honey bees: many lines of evidence are consistent with pollen preservation, not

nutrient conversion. *Molecular Ecology*, n.23, p.5904-5917, 2014.

ARAÚJO, J. S. et al. Chemical composition and biological activities of mono-and heterofloral bee pollen of different geographical origins. *International Journal of Molecular Sciences*, n.18, p.921, 2017.

ASKARI, M.; YAZDANI, R. Comparison of two desensitizing agents for decreasing dentin hypersensitivity following periodontal surgeries: a randomized clinical trial. *Quintessence International*, n.50, p.320-329, 2019.

ATKIN, S. L. et al. UV and visible light screening by individual sporopollenin exines derived from *Lycopodium clavatum* (club moss) and *Ambrosia trifida* (giant ragweed). *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, n.102, p.209-217, 2011.

ATTIA, Y.A. et al. Evaluation of the carryover effect of antibiotic, bee pollen and propolis on growth performance, carcass traits and splenic and hepatic histology of growing rabbits. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, n.103, p.947-958, 2019.

AYANSOLA, A. A.; DAVIES, B. A. Apitherapy in Southwestern Nigeria: an assessment of therapeutic potentials of some honeybee products. *Journal of Biomedical Science*, n.2, p.9-15, 2012.

BADR, M. O. et al. Anti-tumour effects of Egyptian propolis on Ehrlich ascites carcinoma. *Veterinaria Italiana*, n.47, p.341-350, 2011.

BAGHIAN, A.; KOUSOULAS, K. G. Role of the Na+,K+ pump in herpes simplex type 1-induced cell fusion: melittin causes specific reversion of syncytial mutants with the Syn1 mutation to Syn+ (wild-type) phenotype. *Virology*, n.196, p.548-556, 1993.

BALATA, G. F. et al. Propolis emulgel: a natural remedy for burn and wound. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n.44, p.1797-1808, 2018.

BANKOVA, V. et al. Standard methods for *Apis mellifera* propolis research. *Journal of Apicultural Research*, n. 58, p.1-49, 2016.

BARBOSA, R. A. et al. Hydroalcoholic extract of red propolis promotes functional recovery and axon repair after sciatic nerve injury in rats. *Pharmaceutical Biology*, n.54, p.993-1004, 2016.

BARDBARI, A. M. et al. Highly synergistic activity of melittin with imipenem and colistin in biofilm inhibition against multidrug-resistant strong biofilm producer strains of *Acinetobacter*

baumannii. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, n.37, p.443-454, 2018.

BARTOLOMEU, A. R. et al. Combinatorial effects of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith with anticancer drugs against human laryngeal epidermoid carcinoma (HEp-2) cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.81, p.48-55, 2016.

BASSETTE, F. Adeptos de terapias alternativas celebram adesão ao SUS; CFM critica. *Veja,* São Paulo, 12 mar. 2018. Disponível em: https://veja.abril.com.br/saude/adeptos-de-terapias--alternativas-celebram-adesao-ao-sus/. Acesso em: 2 set. 2022.

BAUER, L. et al. Food allergy to honey: pollen or bee products? Characterization of allergenic proteins in honey by means of immunoblotting. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.97, p.65-73, 1996.

BAZMANDEGAN, G. et al. Brown propolis attenuates cerebral ischemia-induced oxidative damage via affecting antioxidant enzyme system in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.85, p.503-510, 2017.

BELOSTOTSKIĬ, N. I. et al. Influence of honey, royal jelly and propolis on accelerating acetate healing of experimental gastric ulcers in rats. *Eksp Klin Gastroenterol*, n.6, p.46-50, 2009.

BERNARDINO, P. N. et al. Positive effects of antitumor drugs in combination with propolis on canine osteosarcoma cells (spOS-2) and mesenchymal stem cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.104, p.268-274, 2018.

BERRETTA, A. A. et al. Propolis and its potential against Sars--CoV-2 infection mechanisms and Covid-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.131, 2020. p.110622.

BHADAURIA, M.; NIRALA, S. K.; SHUKLA, S. Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, n.46, p.2703-2712, 2008.

BILUCA, F. C. Investigation of phenolic compounds, antioxidant and anti-inflammatory activities in stingless bee honey (Meliponinae). *Food Research International*, n.129, p.108756, 2020.

BLOCK, J. High risk Covid-19: potential intervention at multiple points in the Covid-19 disease process via prophylactic treatment with azithromycin or bee derived products. *Journal of Biomedical Research and Reviews*, n.3, p. 26-31, 2020.

BOESCH, C.; HEAD, J.; ROBBINS, M .M. Complex tool sets for honey extraction among chimpanzees in Loango National Park, Gabon. *Journal of Human Evolution*, n.56, p.560-569, 2009.

BOGDANOV, S. Antiviral properties of the bee products: a review. *Bee Product Science*, 2020. Disponível em: https://www.bee-hexagon.net/app/download/11172941173/Beeproducts-Corona.pdf?t=1609255936. Acesso em: 3 ago. 2021.

BOGDANOV, S. Beeswax: quality issues today. *Bee World*, v.85, n.3, p.46-50, 2004.

BOGDANOV, S. Royal Jelly and Bee Brood: Harvest, Composition, Quality. In: BOGDANOV, S. *The Royal Jelly Book* [S.l.]: Bee Product Science, 2016. p. 1-14. Disponível em: https://www.bee-hexagon.net/english/bee-products/downloads-royal-jelly-book/. Acesso em: 3 ago. 2021.

BOLATOVNA, K. S. et al. Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. *Biology and Medicine*, n.7, p.2, 2015.

BOUSQUET, J.; MENARDO, J.; MICHEL, F. B. Allergy in beekeepers. *Allergologia et Immunopathologia*, n.10, p.395-398, 1982.

BOUTIN, Y. et al. Possible dual role of anti-idiotypic antibodies in combined passive and active immunotherapy in honeybee sting allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.93, p.1039-1046, 1994.

BRAAKHUIS, A. Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*, n.11, p.2705, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção primária à saúde. *Relatório de monitoramento nacional das práticas integrativas e complementares em saúde nos sistemas de informação em saúde*. Brasília, 2020a.

BRASIL. Conselho de Secretarias Municipais de Saúde de Santa Catarina. Nota Técnica n.010/2020 – DAPS/SPS/SES/SC. *Orientação para profissionais de saúde no uso de práticas integrativas e complementares no período de pandemia do Covid-19 – versão 1*. Santa Catarina, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção primária à saúde. *Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS*. Brasília, 2021. Disponível em: https://aps.saude.gov.br/ape/pics. Acesso em: 19 maio 2021.

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, n.36, p.347-363, 1998.

BUTNARIU, M. V.; GIUCHICI, C. V. The use of some nanoemulsions based on aqueous propolis and lycopene extract in the skin's protective mechanisms against UVA radiation. *Journal of Nanobiotechnology*, n.9, p.3, 2011.

BUTTSTEDT, A.; MORITZ, R. F.; ERLER, S. More than royal food – major royal jelly protein genes in sexuals and workers of the honeybee *Apis mellifera*. *Frontiers in Zoology*, n.10, p.72, 2013.

CAMPOS, M. G.; OLENA, L.; ANJOS, O. Chemical composition of bee pollen. In: CARDOSO, S. M. (Ed.). *Chemistry, Biology and Potential Applications of Honeybee Plant-Derived Products*. Bentham Science Publishers, 2016. p.67-88.

CAMPOS, M. G. R. et al. What is the future of bee-pollen? *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, v.2, n.4, p.131-144, out. 2010.

CARBALLIDO, J. M. et al. Regulation of IgE and IgG4 responses by allergen specific T-cell clones to bee venom phospholipase A *in vitro*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 93, 758-767, 1994.

CARBALLO, I. et al. Total and honeybee venom-specific serum IgG4 and IgE in beekeepers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.27, p.146-148, 2017.

CELIKEL, S.et al. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergologia et Immunopathologia*, n.34, p.180-184, 2006.

CEREMUGA, M. et al. Melittin – a natural peptide from bee venom which induces apoptosis in human leukaemia cells. *Biomolecules*, n.10, p.247, 2020.

CHARALAMBOUS, M. et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, n.34, p.89-97, 2018.

CHEN, L. et al. Honeys from different floral sources as inhibitors of enzymatic browning in fruit and vegetable homogenates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.48, n.10, p.4997-5000, 2000.

CHIU, H. F. et al. Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypercholesterolemic adults. *Pharmaceutical Biology*, v.55, n.1, p.497-502, 2017.

CHOI, J. H. et al. Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecular Medicine Reports*, n.12, p.6483-6490, 2015.

CHOI, J. K., et al. Chrysin attenuates atopic dermatitis by suppressing inflammation of keratinocytes. *Food and Chemical Toxicology*, n.110, p.142-150, 2017.

CHOI, M. S. et al. Bee venom ameliorates ovalbumin induced allergic asthma via modulating CD4+CD25+ regulatory T cells in mice. *Cytokine*, n.61, p.256-265, 2013.

COHEN, H. A. et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, v.158, n.3, p.217-221, 2004.

CONTE, F. L. et al. Propolis from southeastern Brazil produced by *Apis mellifera* affects innate immunity by modulating cell marker expression, cytokine production and intracellular pathways in human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.73, p.135-144, 2021a.

CONTE, F. L. et al. Propolis increases Foxp3 expression and lymphocyte proliferation in HIV-infected people: a randomized, double blind, parallel-group and placebo-controlled study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.142, p.111984, 2021b.

COSME, J. et al. Venom immunotherapy: a 20-year experience with an ultra-rush protocol (210-min). *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, n.51, p.122-128, 2019.

CRANE, E. A short history of knowledge about honey bees (*Apis*) up to 1800. *Bee World*, n.85, p.6-11, 2015.

CRITTENDEN, A. N. The importance of honey consumption in human evolution. *Food Foodways*, n.19, p.257-273, 2011.

CUCU, A. A. et al. Towards a better understanding of nutritional and therapeutic effects of honey and their applications in apitherapy. *Applied Sciences*, n. 11, p.4190, 2021.

CUSINATO, D. A. C. et al. Evaluation of potential herbal-drug interactions of a standardized propolis extract (EPP-AF®)

using an *in vivo* cocktail approach. *Journal of Ethnopharmacology*, p.245, 2019.

DANNEELS, E. L. et al. Honeybee venom proteome profile of queens and winter bees as determined by a mass spectrometric approach. *Toxins*, v.7, n.11, p.4468-4483, 2015.

DEHGHANI, B.; HASANSHAHI, Z.; HASHEMPOUR, T. HIV capsid and protease, new targets of melittin. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26, 2057-2065, 2020.

DEL RISCO-RÍOS, C. A. et al. Bacterias ácido-lácticas para ensilar polen apícola. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, n. 43, p.17-21, 2012.

DENISOW, B.; DENISOW-PIETRZYK, M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, n.96, p.4303-4309, 2016.

DINIZ, D. P et al. Antioxidant effect of standardized extract of propolis (EPP-AF) in healthy volunteers: a "before and after" clinical study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.

DOGANYIGIT, Z. et al. Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/ HMGB-1/ NF-κB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.125, p.109967, 2020.

DOKO, T.; SALARIC, I.; BAZDARIK, K. Complementary and alternative medicine use among Croatian health studies students – a single center cross-sectional study. *Acta Medica Academica*, n.49, p.240-248, 2020.

DONKERSLEY, P. et al. Bacterial communities associated with honeybee food stores are correlated with land use. *Ecology and Evolution*. p.1-14, 2018.

DOO, K. H. et al. A prospective open-label study of combined treatment for idiopathic Parkinson's disease using acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, n.21, p.598-603, 2015.

DŻUGAN, M. et al. Antioxidant activity as biomarker of honey variety. *Molecules*, v.23, n.8, 2069, 2018.

EBRAHIMPOUR, N. The efcacy of a traditional medicine preparation on second-degree burn wounds in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, n.252, p.112570, 2020.

EDIRIWEERA, E. R. H. S. S.; PREMARATHNA, N. Y. S. Medicinal and cosmetic uses of bee's honey – a review. *Ayu*, v.33, n.2, p.178-182, 2012.

EL-ALLAKY, H. S. et al. Antimicrobial effect of propolis administered through two different vehicles in high caries risk children: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, v.44, n.5, p.289-295, 2020.

EL-GUENDOUZ, S. et al. Antioxidant and diuretic activity of co-administration of *Capparis spinosa* honey and propolis in comparison to furosemide. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v.10, n.10, p.974-980, 2017.

EL-SAYED, S.M. et al. Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.22, n.2, p.168-174, 2009.

ELTAHER, S. et al. Efficacy of the apitherapy in the treatment of recalcitrant localized plaque psoriasis and evaluation of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) serum level: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*, v.26, n.4, p.335-339, 2015.

ENGEL, P.; MARTINSON, V. G.; MORAN, A. Functional diversity within the simple gut microbiota of the honey bee. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, n. 109, p.11002-11007, 2012.

ERASLAN, G.; KANBUR, M.; SILICI, S. Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: the ameliorative effect of bee pollen. *Food and Chemical Toxicology*, n.47, p.86-91, 2009.

ERDEM, B.; OZKOK, A. Can food supplement produced from apilarnil be an alternative to testosterone replacement therapy? *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, n.45, p.635-638, 2017.

ERDEM, O.; GÜNGÖRMÜŞ, Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holistic Nursing Practice*, v.28, n.4, p.242-246, 2014.

ESHETE, Y.; ESHETIE, T. A review on crude beeswax mismanagement and lose: opportunities for collection, processing and marketing in Ethiopia. *Journal of Nutritional Health & Food Engineering*, n.8, p.384-389, 2018.

ESPOSITO, C. et al. A standardized polyphenol mixture extracted from poplar-type propolis for remission of symptoms of

uncomplicated upper respiratory tract infection (URTI): a monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, n.80, 2021.

FAKHR-MOVAHEDI, A.; MIRMOHAMMADKHANI, M.; RAMEZANI, H. Effect of milk-honey mixture on the sleep quality of coronary patients: a clinical trial study. *Clinical Nutrition ESPEN*, n.28, p.132-135, 2018.

FATRCOVÁ-ŠRAMKOVÁ, K. et al. Antioxidant and antimicrobial properties of monofloral bee pollen. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, n.48, p.133-138, 2013.

FATRCOVÁ-ŠRAMKOVÁ, K. et al. Biologically active antimicrobial and antioxidant substances in the Helianthus annuus L. bee pollen. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, n.51, p.176-181, 2016.

FATTAHEIAN-DEHKORDI, S. et al. A review on antidiabetic activity of *Centaurea* spp.: a new approach for developing herbal remedies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-23, 2021.

FENARD, D. et al. A peptide derived from bee venom-secreted phospholipase A2 inhibits replication of T-cell tropic HIV-1 strains via interaction with the CXCR4 chemokine receptor. *Molecular Pharmacology*, n.60, p.341-347, 2001.

FENARD, D. et al. Secreted phospholipases A2, a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells. *Journal of Clinical Investigation*, n.104, p.611-618, 1999.

FERNANDEZ-CABEZUDO, M. J. et al. Intravenous administration of manuka honey inhibits tumor growth and improves host survival when used in combination with chemotherapy in a melanoma mouse model. *PLoS One,* v.8, n.2, e55993, 2013.

FOKT, H. et al. How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. *Current Research, Technology and Education. Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, n.1, p.481-493, 2010.

FRATELLONE, P.M. Apitherapy products for medicinal use. *Journal of Food Sciences and Nutrition*, n.5, p.1-2, 2015.

FRATINI, F. et al. Beeswax: a minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, n.9, p.839-843, 2016.

FREEDMAN, J. What's the "buzz" about propolis? Propolis--induced systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, v. 80, p.65-67, 2019.

GAMBELUNGHE, C. et al. Effects of chrysin on urinary testosterone levels in human males. *Journal of Medicinal Food*, v.6, n.4, p.387-390., 2003.

GAO, W. et al. Serum antioxidant parameters are significantly increased in patients with type 2 diabetes mellitus after consumption of Chinese propolis: a randomized controlled trial based on fasting serum glucose level. *Diabetes Therapy*, v.9, n.1, p.101-111, 2018.

GARCÍA-LARROSA, A.; ALEXE, O. Efficacy and safety of a medical device versus placebo in the early treatment of patients with symptoms of urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology – Open Access*, v.5, n.1, p1-5, 2016.

GAROUI, el M. et al. Propolis attenuates cobalt induced-nephrotoxicity in adult rats and their progeny. *Experimental and Toxicologic Pathology*, v.64, n.7-8, p.837-846, 2012.

GEYIKOGLU, F. et al. The propolis and boric acid can be highly suitable, alone/or as a combinatory approach on ovary ischemia-reperfusion injury. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v.300, n.5, p.1405-1412, 2019.

GEYMAN, J. P. Anaphylactic reaction after ingestion of bee pollen. *The Journal of the American Board of Family Practice*, n.7, p.250-252, 1994.

GIACOMETTI, A. et al. Comparative activities of cecropin A, melittin, and cecropin A-melittin peptide CA(1-7)M(2-9)NH2 against multidrug-resistant nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii. *Peptides*, 24, p.1315-1318, 2003.

GIUSTI, F. et al. Sensitization to propolis in 1255 children undergoing patch testing. *Contact Dermatitis*, n.51, p.255-258, 2004.

GOBLIRSCH, M. et al. Social fever or general immune response? Revisiting an example of social immunity in honey bees. *Insects*, v.11, n.8, p.1-12, ago. 2020.

GOLDBERG, A.; YOGEV, A.; CONFINO-COHEN, R. Three days rush venom immunotherapy in bee allergy: safe, inexpensive and instantaneously effective. *International Archives of Allergy and Immunology*, n.156, p.90-98, 2011.

GRAIKOU, K. et al. Chemical analysis of Greek pollen-antioxidant, antimicrobial and proteasome activation properties. *Chemistry Central Journal*, n.5, p.1-9, 2011.

GÜMÜŞ, K.; ÖZLÜ, Z.K. The effect of a beeswax, olive oil and Alkanna tinctoria (L.) Tausch mixture on burn injuries: an experimental study with a control group. *Complementary Therapies in Medicine*, n.34, p.66-73, 2017.

GUNAWARDANA, N. C. Risk of anaphylaxis in complementary and alternative medicine. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, n.17, p.332-337, 2017.

GUPTA, R. K.; STÂNGACIU, S. Apitherapy: holistic healing through the honeybee and bee products in countries with poor healthcare system. In: GUPTA, R. K. et al. *Beekeeping for poverty alleviation and livelihood security*. Singapore: Springer Science+Business Media Dordrecht, 2014. p.413-446.

HABRYKA, C.; KRUCZEK, M.; DRYGAŚ, B. Bee products used in apitherapy. *World Scientific News*, n.48, p.254-258, 2016.

HAMAMCI, M. Apilarnil: a novel neuroprotective candidate. *Acta neurologica taiwanica*, n.29, p.33-45, 2020.

HAN, J. S. Acupuncture and endorphins. *Neuroscience Letters*, n.361, p.258-261, 2004.

HAN, S. M. et al. Antiviral assessments of honeybee (*Apis mellifera* L.) venom. *Pharmacognosy Magazine*, n.16, p.382-385, 2020.

HARTMANN, A. et al. Bee venom for the treatment of Parkinson disease – a randomized controlled clinical trial. *PLoS One*, v.11, n.7, e0158235, 2016.

HASSAN, M. I. et al. Monitoring of the antiviral potential of bee venom and wax extracts against adeno-7 (DNA) and Rift Valley fever virus (RNA) viruses models. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, n.45, p.193-198, 2015.

HATA, T. et al. Studies of royal jelly and associated cross-reactive allergens in atopic dermatitis patients. *PLoS One*, n.15, e0233707, 2020.

HAUSEN, B. M. et al. Propolis allergy. (I). Origin, properties, usage and literature review. *Contact Dermatitis*, n.17, p.163-170, 1987a.

HAUSEN, B. M. et al. Propolis allergy: (II). The sensitizing properties of 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester. *Contact Dermatitis*, n.17, p.171-177, 1987b.

HEGAZI, A. G. et al. Novel therapeutic modality employing apitherapy for controlling of multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, n.6, p.1-7, 2015.

HEGYI, E.; SUCHÝ, V.; NAGY, M. Propolis allergy. *Hautarzt*, n.41, p.675-679, 1990.

HELLNER, M. et al. Apitherapy: usage and experience in German beekeepers. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.5, n.4, p.475-479, 2008.

HENRIQUE, C. Apiterapia. *Mensagem Doce*, São Paulo, n.152, jul.2019. Disponível em: https://apacame.org.br/site/revista/mensagem-doce-n-152-julho-de-2019/artigo/. Acesso em: 3 ago. 2021.

HENSHAW, F. R. et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetic Complications*, v.28, n.6, p.850-857, 2014

HOSSEN, M. S. et al. Beneficial roles of honey polyphenols against some human degenerative diseases: a review. *Pharmacological Reports*, n.69, p.1194-1205, 2017.

HROSHOVYI, T. Drone brood – as a raw material for the manufacture of medicines and dietary supplements. *Sciences of Europe*, n.63, p.32-39, 2021.

HWANG, J. H.; KIM, K. H. Bee venom acupuncture for circumscribed morphea in a patient with systemic sclerosis: a case report. *Medicine*, v.97, n.49, e13404, 2018.

IMHOF, M. et al. Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v.89, n.2, p.127-132, 2005.

IMRAN, M.; HUSSAIN, M. B.; BAIG, M. A randomized, controlled clinical trial of honey-impregnated dressing for treating diabetic foot ulcer. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, v.25, n.10, p.721-725, 2015.

ISHIKAWA, H. et al. A pilot, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 0/biomarker study on effect of artepillin C-rich extract of Brazilian propolis in frequent colorectal adenoma polyp patients. *Journal of the American College of Nutrition*, v.31, n. 5, p.327-337, 2012.

ISHIKAWA, Y. et al. Inhibitory effect of honeybee-collected pollen on mast cell degranulation *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Medicinal Food*, n.11, p.14-20, 2008.

ISIDOROV, V. A.; BAKIER, S.; STOCKI, M. GG-MS Investigation of the chemical composition of honeybee drone and queen larva homogenate. *Journal of Apicultural Science*, n.60, n.97-106, 2016.

JASPRICA, I. *In vivo* study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *Journal of Ethnopharmacology*, v.110,n.3, p.548-554, 2007.

JAUTOVÁ, J. et al. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): randomized, controlled double-blind study. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, v.169, n.7-8, p.193-201, 2019.

JAYALEKSHMI, J. L.; LAKSHMI, R.; MUKERJI, A. Honey on oral mucositis: a randomized controlled trial. *Gulf Journal of Oncology*, n.1, p.30-37, 2016.

JONES, R. Honey and healing through the ages. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, v.1, n.1, p.2- 5, 2009.

JOSHI, A. et al. Complementary and alternative medicine use in first-time and recurrent kidney stone formers. *Urology*, v.156, p.58-64, jul. 2021.

JULL, A. B. et al. Honey as a topical treatment for wounds (Review). *Cochrane Database Syst – Systematic Reviews*, v.6, n.3, 2015.

JUTEL, M. et al. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clinical & Experimental Allergy*, n.26, p.1112-1118, 1996.

KAMAKURA, M. Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*, n.473, p.478-483, 2011.

KANG, Y. M. et al. Inhibitory effects of bee venom on mast cell--mediated allergic inflammatory responses. *International Journal of Molecular Medicine*, v.41, n.6, p.3717-3726, 2018.

KAS'IANENKO, V. I.; KOMISARENKO, I. A.; DUBTSOVA, E. A. Correction of atherogenic dyslipidemia with honey, pollen and bee bread in patients with different body mass. *Terapevticheskii arkhiv*, v.83, n.8, p.58-62, 2011.

KASPARAVICIENE, G. et al. Evaluation of beeswax influence on physical properties of lipstick using instrumental and sensory methods. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-8, 2016.

KĘDZIERSKI, W. et al. Bee pollen supplementation to aged horses influences several blood parameters. *Journal of Equine Veterinary Science*, n.90, p.103024, 2020.

KHAN, R. U.; NAZ, S.; ABUDABOS, A. M. Towards a better understanding of the therapeutic applications and corresponding mechanisms of action of honey. *Environmental Science and Pollution Research International*, v.24, n.36, p.27755-27766, 2017.

KHAYYAL, M. T. et al. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v.17, n.1, p.93-102, 2003.

KIM, K. H. et al. Comparison of the protective effects of bee venom extracts with varying PLA2 compositions in a mouse model of Parkinson's disease. *Toxins*, n.11, p.1-9, 2019.

KIM, S. B. et al. Optimization of extraction condition of bee pollen using response surface methodology: correlation between anti-melanogenesis, antioxidant activity, and phenolic content. *Molecules*, n.20, p.19764-19774, 2015.

KOHNO, K. et al. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, n.68, p.138-145, 2004.

KOMI, D. E. A.; SHAFAGHAT, F.; ZWIENER, R. D. Immunology of bee venom. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, n.54, p.386-396, 2018.

KOO, H. J. et al. Detoxification effects of aloe polysaccharide and propolis on the urinary excretion of metabolites in smokers. *Food and Chemical Toxicology*, n.130, p.99-108, 2019.

KOŠNIK, M.; WRABER, B. Shift from Th2 to Th1 response in immunotherapy with venoms. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, n.440, p.R70-R71, 2000.

KROYER, G.; HEGEDUS, N. Evaluation of bioactive properties of pollen extracts as functional dietary food supplement. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, n.2, p.171-174, 2001.

KUNUGI H.; ALI A .M. Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: from animal models to humans. *International Journal of Molecular Sciences*, n.20, p.4662, 2019.

KUREK-GÓRECKA, A. et al. Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*, n.25, p.556, 2020.

KWON, Y.-B. et al. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*, n.90, p.271-280, 2001.

LEDÓN, N. et al. Antipsoriatic, anti-inflammatory, and analgesic effects of an extract of red propolis. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 18(3), 274-276, 1997.

LEE, G.; BAE, H. Anti-Inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules*, n.21, p.616, 2016.

LEE, J. A. et al. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ Open*, v.4, n.11, e006140, 2014.

LEE, J. D. et al. An overview of bee venom acupuncture in the treatment of arthritis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, n.2, p.79-84, 2005.

LEE, W. R. et al. The protective effects of melittin on *Propionibacterium acnes* – induced inflammatory responses *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Investigative Dermatology*, n.134, p.1922-1930, 2014.

LIAO, Y. et al. The ameliorating effects of bee pollen on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, n.42, p.379-388, 2019.

LI, F. et al. Bioactive constituents of F. esculentum bee pollen and quantitative analysis of samples collected from seven areas by HPLC. *Molecules*, n.24, p.2705, 2019.

LIMA, W. G.; BRITO, J. C. M.; NIZER, W. S. C. Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against Covid-19 (Sars-CoV-2). *Phytotherapy Research*, v.35. n.2, p.743-750, 2021.

LIN, F. L. et al. Hypereosinophilia, neurologic, and gastrointestinal symptoms after bee-pollen ingestion. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.83, p.793-796, 1989.

LI, Q. et al. Bee pollen extracts modulate serum metabolism in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice with anti-inflammatory effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, n.67, p.7855-7868, 2019.

LIU, C. et al. A meta-analysis: intervention effect of mind-body exercise on relieving cancer-related fatigue in breast cancer patients. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-8, 2021.

LOPES, A. J. O. et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of pollen extract collected by *Scaptotrigona affinis postica*: in silico, *in vitro*, and *in vivo* studies. *Antioxidants*, n.9, p.103, 2020.

LOPES, A. J. O. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of pollen extract collected by stingless bee Melipona fasciculata. *International Journal of Molecular Sciences*, n.20, p.4512, 2019.

MAGNAN, A. et al. Venom immunotherapy induces monocyte activation. *Clinical & Experimental Allergy*, n.31, p.1303-1309, 2001.

MAHMOUD, A. S.; ALMAS, K.; DAHLAN, A. A. The effect of propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital Riyadh, Saudi Arabia. *Indian Journal of Dental Research*, v.10, n.4, p.130-137, 1999.

MALHOTRA, R. et al. Effect of Manuka honey on eyelid wound healing: a randomized controlled trial. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, v.33, n.4, p.268-272, 2017.

MAMA, M.; TESHOME, T.; DETAMO, J. Antibacterial activity of honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a laboratory-based experimental study. *International Journal of Microbiology*, v.2019, p.1-9, 2019.

MÄNNLE, H.; HÜBNER, J.; MÜNSTEDT, K. Beekeepers who tolerate bee stings are not protected against SARS-CoV-2 infections. *Toxicon*, n.187, p.279-284, 2020.

MARCHISIO, P. et al. Effectiveness of a propolis and zinc solution in preventing acute otitis media in children with a history of recurrent acute otitis media. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v.23, n.2, p.567-575, 2010.

MĂRGĂOAN, R. et al. Comparative study on quality parameters of royal jelly, apilarnil and queen bee larvae triturate. Bul. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, n.74, p.51-58, 2017.

MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA, R. et al. Chemical composition and antioxidant activity of beebread, and its influence on the glioblastoma cell line (U87MG). *Journal of Apicultural Research*, n.57, p.147-157, 2013.

MARQUÉZ, R. et al. Technological use of beeswax for obtaining organic products, non-toxic for the human being. *Revista Ciencia e Ingeniería*, n.40, p.17-26, 2019.

MARUYAMA, H. et al. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan--induced rat hind paw edema. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, n.10, p.1-11, 2010.

McHUGH, S. M. et al. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, n.25, p.828-838, 1995.

MEDEIROS, K. C. P. et al. Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *Journal of Ethnopharmacology*, n.119, p.41-46, 2008.

MENG, G. et al. Effects of protease-treated royal jelly on muscle strength in elderly nursing home residents: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Scientific Reports*, n.7, p.11416, 2017.

MENNITI-IPPOLITO, F. et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug Safety*, n.31, p.419-423, 2008.

MISHIMA, S. et al. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*, n.101, p.215-220, 2005a.

MISHIMA, S. et al. Antihypertensive effects of Brazilian propolis: identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the hypotension in spontaneously hypertensive rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.28, n.10, p.1909-1914, 2005b.

MIYATA, Y. et al. Oral intake of royal jelly improves anti-cancer effects and suppresses adverse events of molecular targeted therapy by regulating TNF-α and TGF-β in renal cell carcinoma: a preliminary study based on a randomized double-blind clinical trial. *Molecular and Clinical Oncology*, n.13, p.1-8, 2020.

MIYATA, Y.; SAKAI, H. Anti-cancer and protective effects of royal jelly for therapy-induced toxicities in malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, n.19, p.3270-3286, 2018.

MOGHAZY, A. M. et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.89, n.3, p.276-281, 2010.

MOHAMED, N. A. et al. Ameliorative effects of bee pollen and date palm pollen on the glycemic state and male sexual dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.97, p.9-18, 2018.

MOHAN, A. et al. Effect of honey in improving the gut microbial balance. *Food Quality and Safety*, v.1, n.2, p.107-115, maio 2017.

MORAIS, M. et al. Honeybee-collected pollen from five Portuguese natural parks: palynological origin, phenolic content, antioxidant properties and antimicrobial activity. *Food and Chemical Toxicology*, n.49, p.1096-1101, 2011.

MORAWIEC, T. et al. The biological activity of propolis-containing toothpaste on oral health environment in patients who underwent implant-supported prosthodontic rehabilitation. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, Oxford, 2013.

MORAWIEC, T. et al. The assessment of oral microflora exposed to 3% ethanolic extract of Brazilian green propolis preparation used for hygiene maintenance following minor oral surgeries. *BioMed Research International*, Londres, 26 ago. 2015.

MUJICA, V. et al. Propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot wounds receiving care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *Journal of Diabetes Research*, set. 2019.

MÜNSTEDT, K.; BARGELLO, M.; HAUENSCHILD, A. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *Journal of Medicinal Food*, n.12, p.1170-1172, 2009.

MÜNSTEDT, K. et al. Contact allergy to propolis in beekeepers. *Allergologia et Immunopathologia*, n.35, p.95-100, 2007.

NAGAI, T.; INOUE, R. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food Chemistry*, n.84, p.181-186, 2004.

NAGAI, T. et al. Preparation and functional properties of extracts from bee bread. *Nahrung*, n.48, p.226-22, 2004.

NAKAMURA, R. et al. Effects of propolis from different areas on mast cell degranulation and identification of the effective components in propolis. *International Immunopharmacology*, n.10, p.1107-1112, 2010.

NAKAO, R. et al. Effect of topical administration of propolis in chronic periodontitis. *Odontology*, v.108, n.4, p.704-714, 2020.

NGATU, N. R. et al. Brazilian green propolis extracts improve *Tinea pedis interdigitalis* and *Tinea corporis*. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v.18, n.1, p.8-9, 2012.

NETO, E. M. R. et al. Dose-response evaluation of propolis dental varnish in children: a randomized control study. *Recent Patents on Biotechnology*, v.14, n.1, p.41-48, 2020.

NIJHUIS, W. A. et al. A randomised trial of honey barrier cream versus zinc oxide ointment. *British Journal of Nursing*, n.21,n.20, p.9-10; 12-3, 2012.

NYMAN, G. et al. Contact allergy in western Sweden to propolis of four different origins. *Acta Dermato-Venereologica*, v.100, n.16, adv00256, 2020.

OLIVEIRA, L. P. G. et al. Immunomodulatory/inflammatory effects of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in combination with doxorubicin on THP-1 cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, n.68, p.1551-1558, 2016.

OLIVEIRA, L. P. G. et al. A new chemotherapeutic approach using doxorubicin simultaneously with geopropolis favoring monocyte functions. *Life Sciences*, n.217, p.81-90, 2019.

ORSATTI, C. L. et al. Propolis immunomodulatory action *in vivo* on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. *Phytotherapy Research*, n.24, p.1141-1146, 2010.

ORŠOLIĆ, N. Bee venom in cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, n.31, p.173-194, 2012.

OZDEMIR, C. et al. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clinical & Experimental Allergy*, n.41, p.1226-1234, 2011

PAN, Y. et al. Royal jelly ameliorates behavioral deficits, cholinergic system deficiency, and autonomic nervous dysfunction in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Molecules*, n.24, p.1149, 2019.

PARK, J. H. et al. Protective effect of melittin on inflammation and apoptosis in acute liver failure. *Apoptosis*, n.17, p.61-69, 2012.

PARK, J. H. et al. Melittin attenuates liver injury in thioacetamide--treated mice through modulating inflammation and fibrogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, n.236, p.1306-1313, 2011.

PASCOAL, A. et al. Biological activities of commercial bee pollens: antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food and Chemical Toxicology*, n.63, p.233-239, 2014.

PASUPULETI, V. R. et al. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health

benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 26 jul. 2017. p.1-21.

PATELLA, V. et al. The adhesion molecule ICAM-1 is overexpressed in patients with Hymenoptera venom allergy and decreases after ultrarush venom immunotherapy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v.25. n.3, p.465-468, 2011.

PAULINO, N. et al. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Medica*, v.72, n.10, p.899-906, 2006.

PEARN, J.; HAWGOOD, S. Bee-sting anaphylaxis in childhood. *Medical Journal of Australia*, n.2, p.228-230, 1979.

PICOLI, T. Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine milk. *Microbial Pathogenesis*, n.112, p.57-62, 2017.

PIÑEROS, A. R. et al. Green propolis increases myeloid suppressor cells and CD4+Foxp3+ cells and reduces Th2 inflammation in the lungs after allergen exposure. *Journal of Ethnopharmacology*, n.252, p.112496, 2020.

POSPISCHIL, I. M. et al. Comparison of the safety profiles of 3 different Hymenoptera venom immunotherapy protocols: a retrospective 2-center study of 143 patients. *International Archives of Allergy and Immunology*, v.181, n.10, p.783-789, 2020.

PROULX, E. et al. Apamin improves prefrontal nicotinic impairment in mouse model of Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, n.30, p.563-574, 2020.

QIU, W.et al. Protection against oxidative stress and anti-aging effect in Drosophila of royal jelly-collagen peptide. *Food and Chemical Toxicology*, n.135, p.110881, 2020.

QUICAZÁN, M.; ZULUAGA, C. Chemical characterization of honey. In: CARDOSO, S. M. (Ed.). *Chemistry, Biology and Potential Applications of Honeybee Plant-Derived Products*. Bentham Science Publishers, 2016. p.3-44.

RAMADAN, M. F.; AL-GHAMDI, A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: a review. *Journal of Functional Foods*, n.4, p.39-52, 2012.

RAMADAN, R. H.; MOHAMED, A. F. M.; ABD EL- DAIM, M. S. Evaluation of antiviral activity of honeybee venom on

DNA and RNA virus models. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, n.2, p.247-258, 2009.

RAMANATHAN, A. N. K. G.; NAIR, A.J.; SUGUNAN, V. S. A review on royal jelly proteins and peptides. *Journal of Functional Foods*, n.44, p.255-264, 2018.

RAMASAMY, V. et al. Effects of Tualang honey on cancer related fatigue: a multicenter open-label trial of H&N cancer patients. *Gulf Journal of Oncology*, v.1, n.30, p.43-51, 2019.

RANNEH, Y. et al. Stingless bee honey protects against lipopolysaccharide induced-chronic subclinical systemic inflammation and oxidative stress by modulating Nrf2, NF-κB and p38 MAPK. *Nutrition & Metabolism*, n.16, p.1-17, 2019.

RASAD, H. et al. The effect of honey consumption compared with sucrose on lipid profile in young healthy subjects (randomized clinical trial). *Clinical Nutrition ESPEN*, n.26, p.8-12, 2018.

RIDOLO, E. et al. Evaluation of the safety of a protocol for switching venom immunotherapy products. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, n.120, p.429-430, 2018.

RIPARI, N. et al. Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for Covid-19 treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, n.73, p.281-299, 2021.

RIVAS, M. N.; CHATILA, T. A. Regulatory T cells in allergic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.138, p.639-652, 2016.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al. Studies on the antimicrobial activity of cecropin A-melittin hybrid peptides in colistin--resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n.58, p.95-100, 2006.

RUËFF, F. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*, n.8, e63233, 2013.

RZEPECKA-STOJKO, A.et al. Anti-atherogenic activity of polyphenol-rich extract from bee pollen. *Nutrients*, n.9, p.1369, 2017.

RZEPECKA-STOJKO, A. et al. Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, n.20, p.21732-21749, 2015.

SADDIQ, A. A.; MOHAMED, A. M. Potential role of Saudi red propolis in alleviating lung damage induced by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* virulence in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.29, n.4, p.1197-1207, 2016.

SAHINER, U. M.; DURHAM, S. R. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? *Frontiers in Immunology*, n.10, p.1959, 2019.

SALLES, J. et al. Bee pollen improves muscle protein and energy metabolism in malnourished old rats through interfering with the Mtor signaling pathway and mitochondrial activity. *Nutrients*, n.6, p.5500-5516, 2014.

SAMADI, N. et al. Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Integrative Medicine*, v.15, n.2, p.124-134, 2017.

SAMARGHANDIAN, S.; FARKHONDEH, T.; SAMINI, F. Honey and health: a review of recent clinical research. *Pharmacognosy Research*, v.9, n.2, p.121-127, 2017.

SAMET, N. et al. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clinical Oral Investigations*, v.11, n.2, p.143-147, 2007.

SANCHO-GALÁN, P.et al. Use of multiflora bee pollen as a flor velum yeast growth activator in biological aging wines. *Molecules*, n.24, p.1763, 2019.

SANTIAGO, K. B. et al. Microbiological control and antibacterial action of a propolis-containing mouthwash and control of dental plaque in humans. *Natural Product Research*, v.32, n.12, p.1441-1445, 2018.

SANTIAGO, K. B. et al. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of a propolis-containing mouthwash on human monocytes. *Pathogens and Disease*, v.74, n.8, p.1-8, 2016.

SANTOS, V. R. et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytotherapy Research*, v.22, n.11, p.1544-1547, 2008

SAWCZUK, R.; KARPINSKA, J.; MILTYK, W. What do we need to know about drone brood homogenate and what is known. *Journal of Ethnopharmacology*, n.245, p.111581, 2019.

SENEL, E.; DEMIR, E. Bibliometric analysis of apitherapy in complementary medicine literature between 1980 and 2016. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, n.31, p.47-52, 2018.

SEO, B. K. et al. Bee venom acupuncture for the treatment of chronic low back pain: study protocol for a randomized, double--blinded, sham-controlled trial. *Trials*, v.14, n.1, p.16, 2013.

SERES, A. B. et al. Raw drone milk of honeybees elicits uterotrophic effect in rats: evidence for estrogenic activity. *Journal of Medicinal Food*, n.16, p.404-409, 2013.

SERRA BONVEHÍ, J.; JORDÁ, R. E. Nutrient composition and microbiological quality of honeybee-collected pollen in Spain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, n.45, p.725-732, 1997.

SFORCIN, J. M. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, n.113, p.1-14, 2007.

SFORCIN, J. M. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research*, v.30, n.6, p.894-905, 2016.

SFORCIN, J. M.; ORSI, R. O.; BANKOVA, V. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *Journal of Ethnopharmacology*, v.98, n.3, p.301-305, 2005.

SHABBIR, J. et al. Effect of Chinese propolis as an intracanal medicament on post-operative endodontic pain: a double-blind randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.17, n.2, p.445, 2020.

SHAHA, A. et al. Effect of royal jelly and Brazilian green propolis on the signaling for histamine H1 receptor and interleukin-9 gene expressions responsible for the pathogenesis of the allergic rhinitis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, n.41, p.1440-1447, 2018.

SHI, Y. et al. Propolis, colophony, and fragrance cross-reactivity and allergic contact dermatitis. *Dermatitis*, n.27, p.123-126, 2016.

SHIN, B. C. et al. Bee venom acupuncture for chronic low back pain: a randomised, sham-controlled, triple-blind clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, v.4, n.3, e271-e280, 2012.

SHIN, S. H. et al. Anti-allergic effect of bee venom in an allergic rhinitis mouse model. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, n.37, p.1295-1300, 2014.

SHINMEI, Y. et al. Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, n.31, p.688-693, 2009.

SIDOR, E.; DZUGAN, M. Drone brood homogenate as natural remedy for treating health care problem: a scientific and practical approach. *Molecules*, n.25, p.5699, 2020

SILVA, G. K. F. et al. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares: trajetória e desafios em 30 anos do SUS. *Physis – Revista de Saúde Coletiva*, v.30, n.1, 2020a.

SILVA, T. G. S. et al. Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, n.6, p.1-20, 2020b.

SILVA, P. M. et al. Honey: chemical composition, stability and authenticity. *Food Chemistry*, n.196, p.309-323, 2016.

SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, n.2015, p.1-29, 2015.

SILVEIRA, M. A. D. et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized Covid-19 patients: a randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, n.138, p.111526, 2021.

SILVEIRA, M. A. D. et al. Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Nephrology*, v.20, n.1, p.140, 2019.

SIMÚTH, J. Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Apidologie*, n. 32, p.69-80, 2001.

SINGLA, R.; BHAT, V. Honeybee sting and venom offering active as well as passive immunization could reduce swine flu pandemic A (H1N1). *Medical Hypotheses*, n.74, p.617-618, 2010.

SOBRAL, F. et al. Flavonoid composition and antitumor activity of bee bread collected in northeast Portugal. *Molecules*, n.22, p.248, 2017.

SOLEIMANI, D. et al. Protective effects of propolis on hepatic steatosis and fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) evaluated by real-time two-dimensional shear wave elastography: a randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*, v.35, n.3, p.1669-1679, 2021.

SON, D. J. et al. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*, n.115, p.246-270, 2007.

STÂNGACIU, S. et al. Quality parameters needed for bee products used in apitherapy. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies*, v.72, n.1, p.66-71, 2015.

SUBRAMANIAM, S. et al. Elevated and cross-responsive CD1a-reactive T cells in bee and wasp venom allergic individuals. *European Journal of Immunology*, n.46, p.242-252, 2016.

SUGIYAMA, T.; TAKAHASHI, K., MORI, H. Royal jelly acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, as a modulator of the innate immune responses. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, n.12, p.368-376, 2012.

SUR, B. et al. Bee venom acupuncture alleviates trimellitic anhydride-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, n.16, p.1-13, 2015.

SWELLAM, T. et. al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: *in vivo* and *in vitro* studies. *International Journal of Urology*, v.10, n.4, p.213-219, 2003.

SY, L. B. et al. Propolis extracts exhibit an immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. *International Immunopharmacology*, v.6, n.7, p.1053-1060, 2006.

SZULC, J. et al. Beeswax-modified textiles: method of preparation and assessment of antimicrobial properties. *Polymers*, n.12, p.344, 2020.

TANI, H. et al. Inhibitory activity of Brazilian green propolis components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, n.18, p.151-157, 2010.

TASCA, K. I. et al. Propolis intake by people living with HIV: biochemical profile, nutritional status and safety. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical study. Submetido à *Phytotherapy Research*.

TORETI, V. C. et al. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence--based Complementary and Alternative Medicine*, n.2013, p.1-13, 2013.

TRUMBECKAITE, S. et al. Knowledge, attitudes, and usage of apitherapy for disease prevention and treatment among undergraduate pharmacy students in Lithuania. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, p.1-9, 2015.

UTOIU, E. et al. Bee collected pollen with enhanced health benefits, produced by fermentation with a Kombucha consortium. *Nutrients*, n.10, p.1365, 2018.

UZAIR, B. et al. Potential uses of venom proteins in treatment of HIV. *Protein & Peptide Letters*, n.25, p.619-625, 2018

VANNETTE, R. L. The Floral Microbiome: Plant, Pollinator, and Microbial Perspectives. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, n. 51, p.363-386.

VÁSQUEZ, A.; OLOFSSON, T. C. The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and bee bread. *Journal of Apicultural Research*, v.48, n.3, p.189-195, 2009.

VEIGA, F. F. et al. Propolis extract for onychomycosis topical treatment: from bench to clinic. *Frontiers in Microbiology*, n.9, p.779, 2018.

VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I., SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine*, v.7, n.1, p.1-6, 2000

WACHINGER, M. et al. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *Journal of General Virology*, n.79, p.731-740, 1998.

WAHEED, M. et al. Honey and cancer: a mechanistic review. *Clinical Nutrition Journal*, v.38, n.6, 2499-2503, 2019.

WAN, D. C. et al. Honeybee royalactin unlocks conserved pluripotency pathway in mammals. *Nature Communications*, n.9, p.5078, 2018.

WANG, K., Jin, X., Li, Q., Sawaya, A.C.H.F., Le Leu, R.K., Conlon, M.A., Wu, L., Hu, F. Propolis from different geographic origins decreases intestinal inflammation and *Bacteroides*

spp. Populations in a model of DSS-induced colitis. *Molecular Nutrition & Food Research*, v.62, n.17, 2018.

WHITE, C. J.; NEZVESKY, J. Bee venom therapy: a sting in the tale of rheumatoid arthritis? *Trinity Student Medical Journal*, v.10, n.1, p.15-17, 2009.

XI, X. et al. The potential of using bee pollen in cosmetics: a review. *Journal of Oleo Science*, 67, 1071-1082, 2018.

YANG, W.; HU, F.; XU, X. Bee venom and Sars-CoV-2. *Toxicon*, n.181, p.69-70, 2020.

YASAR, M. et al. Effects of propolis in an experimental rat model of allergic rhinitis. *American Journal of Otolaryngology*, v.37, n.4, p.287-293, 2016.

YOCUM, M. W.; GOSSELIN, V. A.; YUNGINGER, J. W. Safety and efficiency of an accelerated method for venom skin testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, n.97, p.1424-1425, 1996.

YONG, P. Y. A. et al. The potential use of honey as a remedy for allergic diseases: a mini review. *Frontiers in Pharmacology*, n.11, p.599080, 2021.

YOUSAF, I. et al. Antibacterial activity of Pakistani Beri honey compared with silver sulfadiazine on infected wounds: a clinical trial. *Journal of Wound Care*, v.28, n.5, p.291-296, 2019.

YUANITA, T.; KUNARTI, S.; ZUBAIDAH, N. East java extract propolis as potential intracanal medicament in experimentally induced chronic apical periodontitis. *Indian Journal of Dental Research*, v.30, n.3, p.342-346, 2019.

ZAKERKISH, M. et al. The effect of Iranian propolis on glucose metabolism, lipid profile, insulin resistance, renal function and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *Scientific Reports*, v.9, n.1, p.7289, 2019.

ZAMAMI, Y et al. Effect of propolis on insulin resistance in fructose--drinking rats. *Yakugaku Zasshi*, v.127, n.12, p.2065-2073, 2007.

ZAMAMI, Y. et al. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, n.31, p.2103-2107, 2008.

ZEDAN, H.; HOFNY, E. R. M.; ISMAIL, S. A. Propolis as an alternative treatment for cutaneous warts. *International Journal of Dermatology*, v.48, n.11, p.1246-1249, 2009.

ZHANG, S. et al. Bee venom therapy: potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*, n.148, p.64-73, 2018.

ZHAO, L. et al. Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.13, n.5, p.498, 2016.

ZHU, A. et al. Brazilian green propolis prevents cognitive decline into mild cognitive impairment in elderly people living at high altitude. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.63, n.2, p.551-560, 2018.

ZHU, F.; WONGSIRI, S. A brief introduction to apitherapy health care. *Thai Journals Online*, v.6, n.3, p.1-10, set.-dez. 2008. Disponível em: https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JTTAM/article/view/123749. Acesso em: 27 jul. 2022.

ZULUAGA, C. M.; SERRATO, J. C.; QUICAZAN, M. C. Chemical, nutritional and bioactive characterization of colombian bee-bread. *Chemical Engineering Transactions*, n.43, p.175-180, 2015.

Sobre os autores

José Maurício Sforcin – Graduado (1989) em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biociências (IB) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Botucatu; mestre (1992) em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), *campus* de Ribeirão Preto; doutor (1996) em Nutrição e Produção Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Unesp, *campus* de Botucatu; e livre-docente (Professor Associado) (2006). Atualmente, é professor titular do IB e responsável pelo Laboratório de Imunomodulação por Produtos Naturais (Lipna). Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Aplicada, investigando principalmente a ação da própolis e de outros produtos naturais. Foi chefe de Departamento, membro das Comissões Permanentes de Pesquisa, Ensino e Extensão e membro do Conselho Universitário. Foi editor convidado dos periódicos: *Frontiers in Pharmacology*, *Biology* e *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.

Wilson Antonio Weis – Possui graduação em licenciatura (2003) em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestre (2009) em Geografia pela mesma instituição. Doutor (2017) em Ecologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Atualmente atua como biólogo na Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina. Atuou como consultor na área de Turismo Ecológico no Pantanal, professor nas disciplinas de Ciências e Biologia para o Ensino Fundamental e Médio em escolas públicas do Estado de Mato Grosso do Sul e Santa Catarina. Avaliou a dinâmica populacional e os efeitos da urbanização em diferentes níveis de complexidade biológica, incluindo mutagênese ambiental em invertebrados aquáticos, com ênfase em Polychaeta. Atualmente está avaliando a apiterapia, seus produtos, abordagens, aplicações e o contexto mundial atual.

Nicolas Ripari – Graduado (2017) em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Adventista de São Paulo (Unasp) e mestre (2019) em Aquicultura e Pesca pelo Instituto de Pesca (IP), órgão vinculado à Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios (APTA), da Secretaria de Agricultura e Abastecimento (SAA) do estado de São Paulo. Possui experiência na área de microbiologia e imunologia. Atualmente é aluno de doutorado do curso de Biologia Geral e Aplicada no Instituto de Ciências Químicas e Biológicas (IBB) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Botucatu, desenvolvendo seu trabalho. Atua com análises bacteriológicas de extratos da própolis de abelha bem como sua imunomodulação *in vitro*.

Fernanda Lopes Conte – Biomédica graduada pela Universidade Estadual de Maringá (UEM); mestre em Biologia Geral e Aplicada pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Estadual Paulista

(Unesp). Doutora em Ciências, área de Patologia, pela Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Unesp, com período sanduíche na Universidade de Coimbra (Portugal). Atua principalmente nos seguintes temas: imunologia, imunomodulação, doenças infecciosas e parasitárias, HIV/aids, terapia antirretroviral, atividades biológicas de produtos naturais, própolis e pesquisa clínica.

Mariana da Silva Honorio – Mestranda em Biologia Geral e Aplicada pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Arthur Alves Sartori – Mestrando em Biologia Geral e Aplicada pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Karina Basso Santiago – Possui graduação em Ciências Biológicas pela Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Bauru; mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica pela Faculdade de Medicina da Unesp, *campus* de Botucatu; doutorado em Biologia Geral e Aplicada pelo Instituto de Biociências da Botucatu (IBB) da Unesp. Atualmente é pós-doutoranda no departamento de Microbiologia e Imunologia do IBB.

Os produtos apícolas têm sido utilizados há séculos por vários povos para o tratamento de diversas enfermidades. Nos dias atuais, seu consumo vem aumentando, seja na forma de suplementos para prevenção ou tratamento de doenças, seja como nutracêuticos.

As pesquisas sobre as propriedades dos produtos apícolas também cresceram nas últimas décadas, com consequente aumento do interesse pela apiterapia, que atualmente integra o rol de atividades de medicina complementar de vários países. Experimentos realizados *in vitro* e *in vivo*, bem como ensaios clínicos, têm demonstrado que esses produtos podem ser indicados para o tratamento de várias enfermidades ou associados a tratamentos convencionais para manutenção da saúde.

Visando estabelecer uma ponte entre apicultores, apiterapeutas e pesquisadores, este livro apresenta informações sobre os produtos apícolas, as evidências científicas de seu uso pelas abelhas e pelo homem e as aplicações desses produtos na apiterapia.

José Maurício Sforcin é graduado em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Botucatu. É mestre em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) e doutor em Nutrição e Produção Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp, *campus* de Botucatu. É professor livre-docente do Instituto de Biociências da Unesp e responsável pelo Laboratório de Imunomodulação por Produtos Naturais (Lipna) da mesma instituição.